#### (19) 世界知的所有権機関 国際事務局



# 

(43) 国際公開日 2002 年2 月28 日 (28.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 02/16548 A2

目3番1号411号室 Kanagawa (JP). 武田茂樹 (TAKEDA. C12N (51) 国際特許分類?; Shigeki) [JP/JP]; 〒234-0055 神奈川県横浜市港南区 日野南七丁目15番3号 Kanagawa (JP). 美宅成樹 (MI-(21) 国際出願番号: PCT/IB01/01446 TAKU, Shigeki) [JP/JP]; 〒185-0021 東京都国分寺市南 町三丁目21番1号1108号室 Tokyo (JP). 2001年7月30日(30.07.2001) (22) 国際出願日: (74) 代理人: 廣田雅紀(HIROTA, Masanori); 〒107-0052 日本語 (25) 国際出願の言語: 東京都港区赤坂二丁目8番11号 第11赤坂葵ビル502 Tokyo (JP). 日本語 (26) 国際公開の言語: (81) 指定国 (国内): CA, US, (30) 優先権データ: 2000年8月4日(04.08.2000) 特顯2000-237818 (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (CH, DE, ES, FR, GB, 特願2001-34434 2001年2月13日(13.02.2001) JP 1T. SE). (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術 振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY 添付公關書類:

れる。

(72) 発明者;および

町四丁目1番8号 Saitama (JP).

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 芳賀達也 (HAGA, Tatsuva) [JP/JP]: 〒249-0004 神奈川県逗子市沼間二丁

CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

国際調査報告書なし;報告書を受け取り次第公開さ

(54) Title: NOVEL G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR

(54) 発明の名称: 新規G蛋白質共役受容体

(57) Abstracts: It is intended to provide a novel G protein-coupled receptor (GPCR) gene which makes it possible to find a signal moducation mechanism in vivo or to identify a novel drug-staget rooten and a method of totally scarching for a GPCR protein or data bases. Open reading frames (GPE4) protein or data bases. Open reading frames (GPE4) consisting of from 250 to 1000 annino acid residues are extracted from human-origin genome data bases. Open reading frames (GPE4) containing many indefinite amino acid and ORFs barwing a single amino acid at a ratio of 20% owners are excluded therefrom. Then ORFs containing of to 8 transmembrane domains are extracted by using SOSUI. Among the ORFs that one of the GPE4 of the GP

(57) 要約:

生体内情報伝達機構の発見や新規薬物標的蛋白質の同定を可能とすることができる新規G蛋白質共役受容体(GPCR)遺伝子やGPCR蛋白質をデータベース上で網羅的に検索する方法を提供するものである。とト由来ゲノム情報から250~1000のアミノ酸残基からなるオープンリーディングフレーム(ORF)を抽出し、DNAの繰返し配列に由来するORF、不確定なアミノ酸が多いORF、及び同一アミノ酸を20%以上有するORFを排除し、6~8個の膜質通領域を含むORFをSOSUIを用いて抽出し、得られたORFの中から即知のGPCR遺伝子とホモロジーを有する遺伝子、好ましくはホモロジー検案における最もホモロジーの高い遺伝子がGPCR遺伝子又はGPCR関連遺伝子である遺伝子を検索する。

## 明細

新規G蛋白質共役受容体

#### 5 技術分野

本発明は、新規G蛋白質共役受容体遺伝子及び新規G蛋白質共役受容 体蛋白質をデーターベース上にて網羅的に検索することができる方法や、 かかる方法により得られた新規G蛋白質共役受容体遺伝子及び新規G蛋 白質共役受容体や、該遺伝子及び蛋白質のアゴニスト若しくはアンタゴ ニスト等の内在性及び外在性リガンドのスクリーニング方法に関する。

### 背景技術

10

20

G蛋白質共役受容体(GPCR:G protein-coupled receptor)は、 細胞膜上に存在し、細胞外からのいろいろな情報を受け取る蛋白質であ 15 る。GPCRは膜を7回貫通するという共通構造をもつスーパーファミ リーを形成しており、その一つひとつが光、匂い、味といった感覚のセ ンサーとして働いたり、ホルモン、神経伝達物質、生理活性物質、局所 仲介物質等の細胞外リガンドと結合することによって、これら受容体の コンホメーションを変化させて、Gi、Gt、Gs、Go、Gq、G,。 等のG蛋白質 (GTP-binding protein) を活性化して、細胞内にシグナル を伝達することが知られている。また、各種生体の細胞内や臓器内の複 雑な機能を調節する細胞外リガンドは、生体機能を調節する医薬品とし て活用されており、現在使用されている臨床率の30~50%はGPC Rを標的とするリガンドと考えられている。近年の遺伝子クローニング 技術の発達により、そのリガンドが同定されていない"Orphan G 25 PCR"の遺伝子が数多く見つかっており、新規GPCRの探索やその

機能解明が求められており、かかる新規GPCR遺伝子をクローニング することは、アゴニストやアンタゴニストなどのGPCRに特異的なリ ガンドの探索に有用であることが知られている。しかし、GPCRはそ の全てが明らかとされているわけではない。

6 他方、SOSUI (http://sosui.proteome.bio.tuat.ac.jp/sosuiframe0.html)は蛋白質の一次構造からアミノ酸ごとの疎水性パラメーターなどを利用して、その膜質通領域を予想するために開発されたプログラムである。すでに数多くの既知、および未知の蛋白質においてその構造予測に適応され、さらにゲノム遺伝予配列上で膜結合型蛋白質10 をコードする額訳領域(ORF:open reading frame)を同定することなどに利用されている。

GPCR及びその内在性リガンドは、これらに作用する薬剤の研究や、 当該遺伝子及びその変異体の遺伝子治療等への応用など、新たな治療法 への応用の可能性が期待される。また、新規GPCR遺伝子の解析を通 して新しい生体内情報伝達機構の発見や新規薬物標的蛋白質の同定も期 待できる。本発明の課題は、生体内情報伝達機構の発見や新規薬物標的 蛋白質の同定を可能とすることができる新規GPCR遺伝子やGPCR 番白質をデータベース上で網羅的に検索する方法を提供することにある。

### 20 発明の開示

15

25

上記課題を解決するために、本発明者らは、データベース上で網羅的 にGPCR遺伝子を検索することができないかと試行錯誤した結果、G PCRが膜を7回貫通するという構造的な特徴を持つこと及び多くの既 知GPCR遺伝子が翻訳領域(ORF: Open Reading Frame)にイント ロンをもたないことを利用して、ヒトゲノム情報からGPCR遺伝子の 候補となりうる翻訳領域を抽出し、SOSUIによる分析を行った。ま

た、ゲノム配列中の確定されていない塩基については、アミノ酸に翻訳 する際に可能性のあるアミノ酸のなかで最も膜貫通領域になりやすいア ミノ酸に翻訳されるようにした。SOSUIを用いた解析ではGPCR のシグナルペプチドが膜質通領域として判定される可能性があり、また GPCR構造上で7回目の膜貫通領域は疎水性が低い傾向があるので、 SOSUIで膜貫通領域と判定できない可能性が考えられる。これらの ことを考慮して、障貫通領域が6個~8個含むと予想されたORFを最 終的にGPCRの候補とし、これらの候補遺伝子を既知のGPCR遺伝 子と相同性を調べることにより、新規GPCR遺伝子を同定できること 10 を見い出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、ヒト由来ゲノム情報から200~1500のアミ ノ酸残基からなり、6~8個の膜貫通領域を含むオープンリーディング フレームを抽出し、得られたオープンリーディングフレームの中から既 知のG蛋白質共役受容体遺伝子とホモロジーを有する遺伝子を検索する ことを特徴とするG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受 容体蛋白質の検索方法 (請求項1) や、オープンリーディングフレーム を抽出するに際して、DNAの繰返し配列に由来するオープンリーディ ングフレーム、不確定なアミノ酸が多いオープンリーディングフレーム、 及び同一アミノ酸を20%以上有するオープンリーディングフレームを 排除することを特徴とする請求項1記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及 び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法 (請求項2) や、既知の G 蛋白質共役受容体遺伝子とホモロジーを有する遺伝子が、G 蛋白質共 役受容体遺伝子又はG蛋白質共役受容体関連遺伝子であることを特徴と する請求項1又は2記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白 25 質共役受容体蛋白質の検索方法(請求項3)や、G蛋白質共役受容体が、 内在件リガンドを有することを特徴とする請求項1~3のいずれか記載

15

のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法(請求項4)や、内在性リガンドを有するG蛋白質共役受容体が、嗅覚受容体及び味覚受容体以外のG蛋白質共役受容体であることを特徴とする請求項4記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共 役受容体蛋白質の検索方法(請求項5)や、内在性リガンドを有するG蛋白質共役受容体が、嗅覚受容体のG蛋白質共役受容体であることを特徴とする請求項4記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法(請求項6)や、内在性リガンドを有するG蛋白質共役受容体が、味覚受容体のG蛋白質共役受容体であることを特徴とする請求項4記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法(請求項7)に関する。

また本発明は、請求項1~7のいずれか記載のG蛋白質共役受容体遺 伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法により得られるこ とを特徴とするG蛋白質共役受容体遺伝子(請求項8)や、以下の(a) 又は (b) のG蛋白質共役受容体蛋白質をコードする遺伝子(a) 配列 15 番号2n(n=1から51までのいずれかの整数を示す)に示されるア ミノ酸配列からなる G 蛋白質共役受容体蛋白質 (b) 配列番号 2 n (n = 1から51までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列に おいて、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたア ミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質 (請求項9) や、配列番 2.0 号2n-1 (n=1から51までのいずれかの整数を示す)に示される 塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部または全部を含 お D N A からなる G 蛋白質共役受容体蛋白質をコードする D N A (請求 項10)や、請求項10記載の遺伝子を構成するDNAとストリンジェ ントな条件下でハイブリダイズし、かつG蛋白質共役受容体蛋白質をコ 25 ードするDNA (請求項11) や、以下の(a) 又は(b) のG蛋白質

共役受容体蛋白質をコードする遺伝子 (a) 配列番号 2 n (n = 5 2 か ら332までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列からな るG蛋白質共役受容体蛋白質(b)配列番号2n(n=52から332 までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列において、1若 しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列か らなるC蛋白質共役受容体蛋白質(請求項12)や、配列番号2n-1 (n=52から332までのいずれかの整数を示す)に示される塩基配 別マはその相補的配列並びにこれらの配列の一部または全部を含むDN AからなるG蛋白質共役受容体蛋白質をコードするDNA(請求項13) 10 や、請求項13記載の遺伝子を構成するDNAとストリンジェントな条 件下でハイブリダイズし、かづG蛋白質共役受容体蛋白質をコードする DNA (請求項14) や、以下の(a) 又は(b) のG蛋白質共役受容 体蛋白質をコードする遺伝子 (a) 配列番号2n (n=333から34 7までのいずれかの整数を示す) に示されるアミノ酸配列からなるG蛋 白質共役受容体蛋白質(b)配列番号2n(n=333から347まで のいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列において、1若しく は数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からな るG蛋白質共役受容体蛋白質(請求項15)や、配列番号2n-1(n =333から347までのいずれかの整数を示す)に示される塩基配列 又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部または全部を含むDNA からなるG蛋白質共役受容体蛋白質をコードするDNA (請求項16) や、請求項16記載の遺伝子を構成するDNAとストリンジェントな条 件下でハイブリダイズし、かつG蛋白質共役受容体蛋白質をコードする DNA (請求項17) に関する。

15

20

また本発明は、請求項1~7のいずれか記載のG蛋白質共役受容体遺 25 伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法により得られるこ

とを特徴とするG蛋白質共役受容体蛋白質(請求項18)や、配列番号 2 n (n=1から51までのいずれかの整数を示す) に示されるアミノ 酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質(請求項19)や、配列番号 2 n (n=1から51までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ 酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加 されたアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質(請求項20) や、配列番号2n(n=52から332までのいずれかの整数を示す) に示されるアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質(請求項2 1) や、配列番号2n(n=52から332までのいずれかの整数を示 す) に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠 10 失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体 蛋白質 (請求項22) や、配列番号2n (n=333から347までの いずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列からなる G 蛋白質共役 受容体蛋白質(請求項23)や、配列番号2n(n=333から347 までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列において、1若 15 しくは数個のアミノ酸が欠失、置機若しくは付加されたアミノ酸配列か らなるG蛋白質共役受容体蛋白質(請求項24)や、請求項1~7のい ずれか記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受容体 蛋白質の検索方法により得られるG蛋白質共役受容体蛋白質の部分ペプ チド (請求項25) や、G蛋白質共役受容体蛋白質が、請求項19~2 20 4のいずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質であることを特徴とする 請求項25記載の部分ペプチド(請求項26)に関する。

また本発明は、請求項18記載のG蛋白質共役受容体蛋白質又は請求項25記載のG蛋白質共役受容体蛋白質の部分ペプチドと、マーカー蛋白質及び/又はペプチドタグとを結合させた融合蛋白質又は融合ペプチド(請求項27)や、G蛋白質共役受容体蛋白質が、請求項19~24

のいずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質であることを特徴とする請 求項27記載の融合蛋白質(請求項28)や、請求項18記載のG蛋白 質共役受容体蛋白質に特異的に結合する抗体(請求項29)や、G蛋白 質共役受容体蛋白質が、請求項19~24のいずれか記載のG蛋白質共 役受容体蛋白質であることを特徴とする請求項29記載の抗体(請求項 30) や、請求項18記載のG蛋白質共役受容体蛋白質を発現すること ができる発現系を含んでなる宿主細胞(請求項31)や、G蛋白質共役 受容体蛋白質が、請求項19~24のいずれか記載のG蛋白質共役受容 体蛋白質であることを特徴とする請求項31記載の宿主細胞(請求項3 10 2) や、諸求項18記載のG蛋白質共役受容体蛋白質をコードする遺伝 子機能が染色体上で欠損し又は前記蛋白質が過剰発現することを特徴と する非ヒト動物(請求項33)や、G蛋白質共役受容体蛋白質が、請求 項19~24の以ずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質であることを 特徴とする請求項33記載の非ヒト動物(請求項34)や、非ヒト動物 がマウスであることを特徴とする請求項33又は34記載の非ヒト動物 (請求項35) に関する。

また本発明は、請求項18~24のいずれか記載のG蛋白質共役受容 体蛋白質、請求項25若しくは26記載の部分ペプチド、又は前記蛋白 質若しくは部分ペプチドを発現している細胞の膜と、被検物質とを用い ることを特徴とするG蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物質又 はG蛋白質共役受容体の発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方 法 (請求項36) や、請求項18~24のいずれか記載のG蛋白質共役 受容体蛋白質、請求項25若しくは26記載の部分ペプチド、又は前記 蛋白質若しくは部分ペプチドを発現している細胞の膜と、G蛋白質又は G蛋白質の部分ペプチドと、被検物質とを用いることを特徴とするG蛋 白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体の

15

20

発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法 (請求項37) や、請 或項18~24のいずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質又は請求項 2.5 若しくは2.6 記載の部分ペプチドを発現している細胞と、被検物質 とを用いることを特徴とするG蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑 制物質又はG蛋白質共役受容体の発現促進若しくは抑制物質のスクリー ニング方法 (請求項38) や、請求項18~24のいずれか記載のG蛋 白質共役受容体蛋白質又は請求項25若しくは26記載の部分ペプチド を発現している細胞が、請求項31又は32記載の宿主細胞であること を特徴とする請求項36~38のいずれか記載のG蛋白質共役受容体の 機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体の発現促進若しくは 10 抑制物質のスクリーニング方法 (請求項39) や、請求項33~35の いずれか記載の非ヒト動物と、被検物質とを用いることを特徴とするG 蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体 の発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法 (請求項40) に関 する。

また本発明は、請求項36~40のいずれか記載のG蛋白質共役受容 体の機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体の発現促進若し くは抑制物質のスクリーニング方法により得られることを特徴とするG 蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体 の発現促進若しくは抑制物質(請求項41)や、G蛋白質共役受容体の 機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体の発現促進若しくは 抑制物質が、G蛋白質共役受容体のリガンドであることを特徴とする譜 求項41記載のG蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物質又はG 蛋白質共役受容体の発現促進若しくは抑制物質(請求項42)や、G蛋 白質共役受容体の機能促進又は発現増強を必要としている患者を治療す るのに用いられる医薬組成物であって、有効成分として請求項18~2

15

20

4のいずれか記載の蛋白質、請求項25若しくは26記載の部分ペプチ ド、又は請求項41若しくは42記載のG蛋白質共役受容体の機能又は 発現を促進する物質を含んでなる医薬組成物 (請求項43) や、G蛋白 質共役受容体の機能又は発現の抑制を必要としている患者を治療するの に用いられる医薬組成物であって、有効成分として請求項18~24の いずれか記載の蛋白質、請求項25若しくは26記載の部分ペプチド、 又は請求項41若しくは42記載のG蛋白質共役受容体の機能又は発現 を抑制する物質を含んでなる医薬組成物 (請求項44) に関する。

また本発明は、検体中のG蛋白質共役受容体蛋白質をコードするDN 10 A配列を、請求項18~24のいずれか記載の蛋白質をコードするDN A配列と比較することを特徴とするG蛋白質共役受容体の機能又は発現 に関連する疾病の診断方法 (請求項45) や、請求項18~24のいず れか記載の蛋白質をコードするDNA又はRNAのアンチセンス鎖の全 部又は一部からなるG蛋白質共役受容体の機能又は発現に関連する疾病 の診断用プローブ (請求項46) や、請求項46記載の診断用プローブ 及び/又は請求項29又は30記載の抗体を含有することを特徴とする C.蛋白質共役受容体の機能又は発現に関連する疾病の診断薬(請求項4 7) に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態 20

15

本発明のGPCR遺伝子及び/又はGPCR蛋白質の検索方法として は、ヒト由来のゲノム情報から200~1500のアミノ酸残基からな n. 6~8個の膜貫通領域を含むオープンリーディングフレームを抽出 し、得られたオープンリーディングフレームの中から既知のGPCR費 25 伝子とホモロジーを有する遺伝子、好ましくはGPCR遺伝子又はGP CR関連遺伝子、特に好ましくは内外性リガンドを有するGPCRの遺

伝子である遺伝子を検索する方法であれば、特に制限されるものではないが、好ましくはオープンリーディングフレームを抽出する際に、DNAの繰返し配列に由来するオープンリーディングフレームや不確定なアミノ酸が多いオープンリーディングフレームや、同一アミノ酸を20%

5 以上有するオープンリーディングフレームを排除することが望ましい。6~8個の膜貫通領域を含むオープンリーディングフレームの抽出には、例えば前記した、蛋白質の一次構造からアミノ酸ごとの疎水性パラメーターなどを利用して、その膜貫通領域を予想するために開発されたプログラムであるSOSUI等を用いることができる。また、ホモロジーを有する遺伝子の検索には、BLAST等の公知のホモロジー検索システムを用いることができる。

本発明のGPCR遺伝子としては、上記ホモロジー検索により得られ るGPCR遺伝子であればどのようなものでもよく、例えば、配列番号 2 n (n=1から51までのいずれかの整数を示す) に示されるアミノ 酸配列からなる嗅覚受容体及び味覚受容体以外のGPCR蛋白質をコー 15 ドする遺伝子や、配列番号2n(n=52から332までのいずれかの 整数を示す)に示されるアミノ酸配列からなる嗅覚受容体のGPCR蛋 白質をコードする遺伝子や、配列番号 2 n (n = 3 3 3 から 3 4 7 まで のいずれかの整数を示す) に示されるアミノ酸配列からなる味覚受容体 のGPCR蛋白質をコードする遺伝子や、配列番号2n (n=1から3 20 47までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列において、 1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配 列からなるGPCR蛋白質をコードする遺伝子等を挙げることができ、 これらGPCR遺伝子はそのDNA配列情報等に基づき、例えばヒト由 来のGPCR遺伝子においてはヒト遺伝子ライブラリーやヒトcDNA 25 ライブラリーなどから公知の方法により調製することができる。

本発明のGPCR蛋白質をコードするDNAとしては、配列番号2n -1 (n=1から347までのいずれかの整数を示す) に示される塩基 配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部又は全部を含むDN Aや、これらDNAをプローブとして、各種DNAライブラリーに対し 5 てストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションし、かつGPC R蛋白質をコードするDNAを挙げることができる。かかるDNAを取 得するためのハイブリダイゼーションの条件としては、例えば、42℃ でのハイブリダイゼーション、及び1×SSC、0.1%のSDSを含 む緩衝液による42℃での洗浄処理を挙げることができ、65℃でのハ 10 イブリダイゼーション、及び 0. 1×SSC, 0. 1%のSDSを含む 緩衝液による65℃での洗浄処理をより好ましく挙げることができる。 なお、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーに影響を与える要 素としては、上記温度条件以外に種々の要素があり、当業者であれば、 種々の要素を適宜組み合わせて、上記例示したハイブリダイゼーション のストリンジェンシーと同等のストリンジェンシーを実現することが可 能である。

本発明のGPCR蛋白質としては、上記スクリーニング方法により得 られたものであればどのようなものでもよく、例えば、配列番号2n(n = 1から51までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列か らなる嗅覚受容体及び味覚受容体以外のGPCR蛋白質や、配列番号2 20 n (n=52から332までのいずれかの整数を示す)に示されるアミ ノ酸配列からなる嗅覚受容体のGPCR蛋白質や、配列番号2n(n= 333から347までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配 列からなる味覚受容体のGPCR蛋白質や、配列番号2n(n=1から 347までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列において、 25 1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配

別からなるGPCR蛋白質や、これらの組換え蛋白質を具体的に挙げることができる。また、本発明の対象となる上記GPCR蛋白質の部分ペプチドとしては、上記GPCR蛋白質の一部からなり、かつ各種G蛋白質を認識するアミノ酸配列又は各種G蛋白質と特異的に結合するアミノ酸配列を有するものであれば特に制限されるものではない。上記本発明の対象となるGPCR蛋白質及びGPCR蛋白質の部分ペプチド、並びにこれら蛋白質及びペプチドに特異的に結合する抗体が特異的に結合する組換え蛋白質及びペプチドを総称して、以下「本件蛋白質・ペプチド」ということがある。なお、本件蛋白質・ペプチドはそのDNA配列情報等に基づき公知の方法で調製することができ、その由来は特に制限されるものではない。

本発明の融合蛋白質や融合ベブチドとしては、本件蛋白質・ベブチドとマーカー蛋白質及び/又はベブチドタグとが結合しているものであればどのようなものでもよく、マーカー蛋白質としては、従来知られているマーカー蛋白質であればどのようなものでもよく、何えば、アルカリフォスファターゼ、抗体のFc領域、HRP、GFPなどを具体的に挙げることができ、また本発明におけるベブチドタグとしては、Mycタグ、Hisタグ、FLAGタグ、GSTタグなどの従来知られているベブチドタグを具体的に例示することができる。かかる融合蛋白質は、常法により作製することができ、Ni-NTAとHisタグの親和性を利用したGPCR蛋白質の精製や、GPCR蛋白質の検出や、GPCR蛋白質に対する抗体の定量や、その他当該分野の研究用試薬としても有用である。

15

20

本発明の本件蛋白質やペプチドに特異的に結合する抗体としては、モ 25 /クローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、ヒ ト化抗体等の免疫特異的な抗体を具体的に挙げることができ、これらは

ト記GPCR蛋白質等の蛋白質又はその一部を抗原として用いて常法に より作製することができるが、その中でもモノクローナル抗体がその特 異性の点でより好ましい。かかるモノクローナル抗体等のGPCR蛋白 質に特異的に結合する抗体は、例えば、GPCR蛋白質の変異又は欠失 に起因する疾病の診断やGPCR蛋白質の分子機構を明らかにする上で 有用である。

また、本発明の抗体は、慣用のプロトコールを用いて、動物(好まし くはヒト以外) に本件蛋白質・ペプチド若しくはエピトープを含む断片、 又は該蛋白質・ペプチドを膜表面に発現した細胞を投与することにより 10 産生され、例えばモノクローナル抗体の調製には、連続細胞系の培養物 により産生される抗体をもたらす、ハイブリドーマ法 (Nature 256. 495-497、1975)、トリオーマ法、ヒトB細胞ハイブリドーマ法 (Immunology Today 4, 72, 1983) 及びEBV-ハイブリドーマ法 (MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, pp. 77-96, Alan R. Liss. Inc., 1985) など任意の方法を用いることができる。以下に本件蛋白質・ ペプチドとして、マウス由来のGPCR蛋白質を例に挙げてマウス由来 のGPCR蛋白質に対して特異的に結合するモノクローナル抗体、すな わち抗mGPCR(マウスGPCR)モノクローナル抗体の作製方法を 説明する。

15

上記抗mGPCRモノクローナル抗体は、抗mGPCRモノクローナ 20 ル抗体産牛ハイブリドーマをインビポ又はインビトロで常法により培養 することにより生産することができる。例えば、インビボ系においては、 齧歯動物、好ましくはマウス又はラットの腹腔内で培養することにより、 またインピトロ系においては、動物細胞培養用培地で培養することによ り得ることができる。インビトロ系でハイブリドーマを培養するための 25 培地としては、ストレプトマイシンやペニシリン等の抗生物質を含むR

PMI1640又はMEM等の細胞培養培地を例示することができる。

抗mGPCRモノクローナル抗体産生ハイブリドーマは、例えば、マ ウス等から得られたGPCRを用いてBALB/cマウスを免疫し、免 疫されたマウスの脾臓細胞とマウスNS-1細胞 (ATCC TIB-18)とを、常法により細胞融合させ、免疫蛍光染色パターンによりス クリーニングすることにより、抗mGPCRモノクローナル抗体産生ハ イプリドーマを作出することができる。また、かかるモノクローナル抗 体の分離・精製方法としては、蛋白質の精製に一般的に用いられる方法 であればどのような方法でもよく、アフィニティークロマトグラフィー 10 等の液体クロマトグラフィーを具体的に例示することができる。

また、本発明の上記本件蛋白質・ペプチドに対する一本鎖抗体をつく るためには、一本鎖抗体の調製法(米国特許第4.946,778号)を適用す ることができる。また、ヒト化抗体を発現させるために、トランスジェ ニックマウス又は他の哺乳動物等を利用したり、上記抗体を用いて、本 15 件蛋白質・ペプチドを発現するクローンを単離・同定したり、アフィニ ティークロマトグラフィーでそのポリペプチドを精製することもできる。 本件蛋白質・ペプチドやその抗原エピトープを含むペプチドに対する抗 体は、GPCR蛋白質の分子機構を明らかにする上で有用である。そし て、これら抗体が特異的に結合する組換え蛋白質又はペプチドも、前記 のように本発明の本件蛋白質・ペプチドに包含される。

また上記抗mGPCRモノクローナル抗体等の抗体に、例えば、FI TC(フルオレセインイソシアネート)又はテトラメチルローダミンイ ソシアネート等の蛍光物質や、125 I、32 P、14 C、35 S 又は3 H 等の ラジオアイソトープや、アルカリホスファターゼ、ペルオキシダーゼ、 β-ガラクトシダーゼ又はフィコエリトリン等の酵素で標識したものや、 グリーン蛍光蛋白質 (GFP) 等の蛍光発光蛋白質などを融合させた融

14

20

合蛋白質を用いることによって、本件蛋白質・ペプチドの機能解析を行うことができる。また免疫学的測定方法としては、RIA法、ELIS A法、蛍光抗体法、プラーク法、スポット法、血球凝集反応法、オクタロニー法等の方法を挙げることができる。

本発明はまた、本件蛋白質・ペプチドを発現することができる発現系 5 を含んでなる宿主細胞に関する。かかる本件蛋白質・ペプチドをコード する遺伝子の宿主細胞への導入は、Davis ら(BASIC METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, 1986) 及び Sambrook ら (MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring 10 Harbor, N.Y., 1989) などの多くの標準的な実験室マニュアルに記載さ れる方法、例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE - デキストラン媒介トランスフェクション、トランスペクション (transvection)、マイクロインジェクション、カチオン性脂質媒介トラ ンスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、スクレープロ ーディング (scrape loading)、弾丸導入(ballistic introduction)、感 15 染等により行うことができる。そして、宿主細胞としては、大腸菌、ス トレプトミセス、枯草菌、ストレプトコッカス、スタフィロコッカス等 の細菌原核細胞や、酵母、アスペルギルス等の真菌細胞や、ドロソフィ ラS2、スポドプテラSf9等の昆虫細胞や、L細胞、CHO細胞、C OS細胞、HeLa細胞、C127細胞、BALB/c3T3細胞(ジ 20 レドロ葉酸レダクターゼやチミジンキナーゼなどを欠損した変異株を含 か)、BHK21細胞、HEK293細胞、Bowesメラノーマ細胞、

また、発現系としては、本件蛋白質・ベブチドを宿主細胞内で発現さ 25 せることができる発現系であればどのようなものでもよく、染色体、エ ピソーム及びウイルスに由来する発現系、例えば、細菌プラスミド由来、

卵母細胞等の動植物細胞などを挙げることができる。

酵母プラスミド由来、SV40のようなパポバウイルス、ワクシニアウ イルス、アデノウイルス、鵄痕ウイルス、仮性狂犬病ウイルス、レトロ ウイルス由来のベクター、バクテリオファージ由来、トランスポゾン由 来及びこれらの組合せに由来するベクター、例えば、コスミドやファー ジミドのようなプラスミドとバクテリオファージの遺伝的要素に由来す るものを挙げることができる。これら発現系は、発現を起こさせるだけ でなく、発現を調節する制御配列を含んでいてもよい。

10

20

上記発現系を含んでなる宿主細胞やかかる細胞の細胞膜、またかかる 細胞を培養して得られる本件蛋白質・ペプチドは、後述するように本発 明のスクリーニング方法に用いることができる。例えば、細胞膜を得る 方法としては、F. Pietri-Rouxel (Eur. J. Biochem., 247, 1174-1179, 1997) らの方法などを用いることができ、また、かかる本件蛋白質・ペ プチドを細胞培養物から回収し精製するには、硫酸アンモニウムまたは エタノール沈殿、酸抽出、アニオンまたはカチオン交換クロマトグラフ 15 ィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマト グラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、ハイドロキシアパタ イトカロマトグラフィーおよびレクチンクロマトグラフィーを含めた公 知の方法、好ましくは、高速液体クロマトグラフィーが用いられる。特 に、アフィニティークロマトグラフィーに用いるカラムとしては、例え ば、抗GPCRモノクローナル抗体等の本件蛋白質・ペプチドに対する 抗体を結合させたカラムや、上記本件蛋白質・ペプチドに通常のペプチ ドタグを付加した場合は、このペプチドタグに親和性のある物質を結合 したカラムを用いることにより、本件蛋白質・ペプチドを得ることがで きる。上記本件蛋白質・ペプチドの精製方法は、ペプチド合成の際にも 適用することができる。 25

本発明において、上記本件蛋白質・ペプチドを過剰発現する非ヒト動

物とは、野生型非ヒト動物に比べてかかる本件蛋白質・ペプチドを大量 に産生する非ヒト動物をいい、また、本件蛋白質・ペプチドをコードす る遺伝子機能が染色体上で欠損した非ヒト動物とは、染色体上の本件蛋 白質・ペプチドをコードする遺伝子の一部若しくは全部が破壊・欠損・ 置換等の遺伝子変異により不活性化され、本件蛋白質・ペプチドを発現 する機能を失なった非ヒト動物をいう。そして、本発明における非ヒト 動物としては、ウサギや、マウス、ラット等の齧歯目動物などの非ヒト 動物を具体的に挙げることができるが、これらに限定されるものではな い。

ところで、メンデルの法則に従い出生してくるホモ接合体非ヒト動物には、本件蛋白質・ペプチド欠損型又は過剰発現型とその同腹の野生型とが含まれ、これらホモ接合体非ヒト動物における欠損型又は過剰発現型とその同腹の野生型を同時に用いることによって個体レベルで正確な比較実験をすることができることから、野生型の非ヒト動物、すなわち本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損又は過剰発現する非ヒト動物と同種の動物、さらには同腹の動物を、例えば下記に記載する本発明のスクリーニングに際して併用することが好ましい。かかる本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損又は過剰発現する非ヒト動物の作製方法を、GPCR蛋白質のノックアのトマウスやトランスジェニックマウスを例にとって以下説明する。

例えば、GPCR蛋白質をコードする遺伝子機能が染色体上で欠損したマウス、すなわちGPCR蛋白質ノックアウトマウスは、マウス遺伝子ライブラリーからPCR等の方法により得られた遺伝子断片を用いて、上記GPCR蛋白質をコードする遺伝子をスクリーニングし、スクリーニングされたGPCR蛋白質をコードする遺伝子をウイルスベクター等を用いてサブクローンし、DNAシーケンシングにより特定する。この

クローンのGPCR蛋白質をコードする遺伝子の全部又は一部をpMC 1ネオ遺伝子カセット等に置換し、3 x 端側にジフテリアトキシンA フラグメント (DT-A) 遺伝子や単純ヘルペスウイルスのチミジンキ ナーゼ (HSV-tk) 遺伝子等の遺伝子を導入することによって、タ 5 ーゲットベクターを作製する。

この作製されたターゲティングベクターを線状化し、エレクトロポレ ーション (電気穿孔) 法等によってES細胞に導入し、相同的組換えを 行い、その相同的組換え体の中から、G418やガンシクロビア(GA NC)等の抗生物質により相同的組換えを起こしたES細胞を選択する。 また、この選択されたES細胞が目的とする組換え体かどうかをサザン ブロット法等により確認することが好ましい。その確認されたES細胞 のクローンをマウスの胚盤胞中にマイクロインジェクションし、かかる 杯盤胞を仮親のマウスに戻し、キメラマウスを作製する。このキメラマ ウスを野生型のマウスとインタークロスさせると、ヘテロ接合体マウス 15 を得ることができ、また、このヘテロ接合体マウスをインタークロスさ せることによって、本発明のGPCR蛋白質ノックアウトマウスを作製 することができる。また、GPCR蛋白質ノックアウトマウスが生起し ているかどうかを確認する方法としては、例えば、上記の方法により得 られたマウスからRNAを単離してノーザンプロット法等により調べた り、またこのマウスの発現をウエスタンプロット法等により調べる方法

10

20

25

がある。

GPCR蛋白質のトランスジェニックマウスは、GPCR蛋白質をコ ードするcDNAにチキンβ-アクチン、マウスニューロフィラメント、 SV40等のプロモーター、及びラビットβーグロビン、SV40等の ポリA又はイントロンを融合させて導入遺伝子を構築し、該導入遺伝子 をマウス受精卵の前核にマイクロインジェクションし、得られた卵細胞

を培養した後、仮親のマウスの輸卵管に移植し、その後被移植動物を飼育し、産まれた仔マウスから前記 c D N A を有する仔マウスを選択することによりかかるトランスジェニックマウスを創製することができる。また、c D N A を有する仔マウスの選択は、マウスの尻尾等より粗 D N A を抽出し、導入した G P C R 蛋白質をコードする遺伝子をプローブとするドットハイブリダイゼーション法や、特異的プライマーを用いた P C R 法等により行うことができる。

本発明のGPCR等の本件蛋白質・ペプチドの機能促進又は抑制物質のスクリーニング方法としては、前記本件蛋白質・ペプチド又は本件蛋白質・ペプチドを発現している細胞膜と、被検物質とを用いる方法や、前記本件蛋白質・ペプチドを発現している細胞膜と、G蛋白質と、被検物質とを用いる方法や、本件蛋白質・ペプチドを発現している細胞と、被検物質とを用いる方法や、本件蛋白質・ペプチドを発現している細胞と、被検物質とを用いる方法や、本件蛋白質・ペプチドのノックアウトマウスやトランスジェニックマウス等の非ヒト動物と、被検物質とを用いる方法等を挙げることができる。

10

15

上記本件蛋白質・ペプチド又は本件蛋白質・ペプチドを発現している 網胞膜と被検物質とを用いるスクリーニング方法としては、本件蛋白 質・ペプチド又は細胞膜表面に発現している本件蛋白質・ペプチドと被 検物質とを接触せしめ、本件蛋白質・ペプチド又は細胞膜表面に発現し 20 ている本件蛋白質・ペプチドと、被検物質との結合状態を測定評価する 方法を挙げることができる。また、上記本件蛋白質・ペプチド又は本件 蛋白質・ペプチドを発現している細胞膜と、G蛋白質と、被検物質とを 用いる方法としては、本件蛋白質・ペプチド又は細胞膜表面に発現して いる本件蛋白質・ペプチドとG蛋白質と被検物質とを接触せしめ、本件 25 蛋白質・ペプチド又は細胞膜表面に発現している本件蛋白質・ペプチド と、G蛋白質との相互作用を測定認価する方法を挙げることができる。

上記本件蛋白質・ペプチドのノックアウトマウスやトランスジェニックマウス等の非ヒト動物と、被検物質とを用いる方法としては、かかる非ヒト動物から得られる本件蛋白質・ペプチド発現細胞と被検物質とをあらかじめインビトロで接触せしめた後、かかる本件蛋白質・ペプチド発現細胞をG蛋白質の存在下で培養し、該本件蛋白質・ペプチド発現細胞におけるG蛋白質に対する応答を測定・評価する方法や、前記非ヒト動物から得られる本件蛋白質・ペプチド発現細胞とG蛋白質とをあらかじめインビトロで接触せしめた後、該本件蛋白質・ペプチド発現細胞を被検物質の存在下で培養し、該本件蛋白質・ペプチド発現細胞におけるG蛋白質との結合状態等のG蛋白質に対する応答を測定・評価する方法や、前記非ヒト動物にあらかじめ被検物質を投与した後、該非ヒト動物から得られる本件蛋白質・ペプチド発現細胞をG蛋白質の存在下で培養し、該本件蛋白質・ペプチド発現細胞におけるG蛋白質に対する応答を測定・評価する方法を挙げることができる。

10

15 本件蛋白質・ペプチドの機能促進者しくは抑制物質又は本件蛋白質・ペプチドの発現促進又は抑制物質、例えばGPCRのリガンド等は、上記スクリーニング方法により得ることができる。また、本発明の医薬組成物は、有効成分として前記本件蛋白質・ペプチドの他、本件蛋白質・ペプチドの機能促進者しくは抑制物質又は本件蛋白質・ペプチドの発現促進者しくは抑制物質又は本件蛋白質・ペプチドの発現促進者しくは抑制物質を含んでいるものであれば特に制限されるものではなく、これら医薬組成物は、本件蛋白質・ペプチドの機能促進又は発現増強を必要としている患者や、本件蛋白質・ペプチドの機能又は発現の抑制を必要としている患者を治療するのに用いることができる。さらに、本件蛋白質・ペプチドの機能又は発現に関連する疾病の診断方法としては、検体中における本発明のGPCR蛋白質をコードするDNA配列を前記本発明のGPCR蛋白質をコードするDNA配列を前記本発明のGPCR蛋白質をコードするDNA配列を前記本発明のGPCR蛋白質をコードするDNA配列と比較する方

法であれば特に制限されるものではなく、また、本件蛋白質・ペプチドの機能又は発現に関連する疾病の診断用プロープとしては、前記本発明のGPCR蛋白質をコードするDNA又はRNAのアンチセンス鎖の全部又は一部からなるものであれば特に制限されるものではなく、本件蛋白質・ペプチドの機能又は発現に関連する疾病の診断薬としては、上記診断用プロープや前記抗体を含有するものであれば特に制限されるものではない。

以下に、実施例を揚げてこの発明を更に具体的に説明するが、この発明の範囲はこれらの例示に限定されるものではない。

これまでに報告されている嗅覚、味覚受容体以外のGPCR遺伝子にイントロンを含むかどうかを調べたところ、95種類のGPCR遺伝子にはイントロンを含まず、63種類のものはイントロンを含むことが確認できたことから、GPCR遺伝子の約60%にはイントロンがないと期待できる。また、ヒトの嗅覚、味覚受容体についてはイントロンの存在はこれまで報告されていない。そこで、イントロンを持たないGPCRを以下のように檢索してみた。

[ヒトゲノムデータからの推定GPCR遺伝子の抽出]

10

15

ヒトゲノムデータ(2000年8月18日現在のもの)を用いて、GPCR遺伝子の候補となりうるオープンリーディングフレーム(OR5・1・Open Reading Frame)を抽出し、SOSUIによる分析を行った。なお、今回用いたヒトゲノムデータには、同一の確定されていない配列を重複して含んでいるため、ヒトゲノム全体が約3G塩基対であるのに対してこのデータは約4.5G塩基対からなる。ヒトゲノムデータから、200~1500のアミノ酸残基をコードするDNAからなる約21万個のORFを抽出し、この中からDNAの繰り返し配列に由来すると思われるORFや不確定なアミノ酸が多いORFや、同じアミノ酸を2

0%以上含むORFを排除することによって約13万個のORFを得た。 これら13万個のORFをSOSUIにより解析するに先立って、SO SUI 解析の有効性について検討した。

「SOSUI解析の有効性]

SOSUIを用いた解析ではGPCRのシグナルペプチドが膜貫通領 5 域として判定される可能性があり、またGPCR構造上で7回目の膜貫 通循域は疎水性が低い傾向があるので、SOSUIで障貫通領域と判定 できない可能性が考えられる。そこで、既知のGPCRのアミノ酸配列 をSOSUIで解析することにより、SOSUIがどの程度GPCRの 10 検索に有効であるかをまず検討した。これまでに報告されている嗅覚、 味覚受容体以外の207種類のGPCRをSOSUIで解析したところ、 95%に相当する197種類のGPCRにおいて膜貫通領域を6~8個 含むとの解析結果が得られた。また、43種類の嗅覚受容体においても 同様の解析を行ったところ、77%に相当する33種類のGPCRにお 15 いて膜貫通領域を6~8個含むとの解析結果が得られた。したがってS OSUIの予想能力は嗅覚、味覚受容体以外のGPCRについては9 5%程度、嗅覚受容体については77%程度だと考えられた。上記、こ れまでに報告されている嗅覚、味覚受容体以外の207種類のGPCR はウエブサイト http://www.gpcr.org/7tm/seq/dna.html からダウンロー ドしたものを、嗅覚受容体遺伝子はウエブサイト 20 http://ycmi.med.yale.edu/senselab/ORDB からダウンロードしたもの を用いた。

「ホモロジー (BLAST) 検索]

上記13万個のORFをSOSUIにより分析した結果、膜貫通領域 25 を6~8個含むORFが1150個得られた。得られたGPCR候補1 150個のORFの配列を、BLASTを用いて2000年8月20日

現在のデータベース"nr"と照会し、既知のGPCRとの相同性を調べてみた結果、既知のGPCRとホモロジーを持つものが522個得られた。さらにこれらの配列から重複したものを除くことによって、既知の嗅覚受容体遺伝子203種類と、既知の味覚受容体遺伝子11種類と、嗅覚受容体や味覚受容体以外の既知のGPCR遺伝子64種類を同定することができた。一方、BLAST検索により既知のGPCR遺伝子とホモロジーをもつ、嗅覚受容体や味覚受容体以外の新規なGPCR遺伝子や、嗅覚受容体の新規なGPCR遺伝子や、味覚受容体の新規なGPCR遺伝子を得ることができた。

#### 10 「アミノ酸配列による解析」

15

20

25

上記BLAST検索により得られた新規なGPCR遺伝子につき、ア ミノ酸配列による解析を行った。アミノ酸配列の解析としては、上記S OSUI以外にシグナル配列の同定をPSORTを用いて行い、さらに 膜貫通領域間のループの長さが妥当であるかなどについて検討した。ま た、遺伝子配列についてはORFが偽遺伝子である可能性を判断するに は、ORFの上流にTATAboxやCpGislandが存在するか どうかを検索してみた。その結果、嗅覚及び味覚受容体以外の新規のG PCRと推測できるORFが51種類、嗅覚受容体の新規なGPCRと 推測できるORFが281種類(うち218種類は嗅覚受容体に特異的 な配列を有していた)、味覚受容体の新規なGPCRと推測できるORF が15種類確認できた。上記51種類の嗅覚及び味覚受容体以外の新規 のGPCRの塩基配列を配列番号2n-1 (n=1から51までのいず れかの整数を示す)に示し、これら51種類の新規GPCR遺伝子がコ ードする新規GPCR蛋白質のアミノ酸配列を配列番号2n(n=1か ら51までのいずれかの整数を示す)に示す。また、281種類の嗅覚 受容体の新規GPCR遺伝子の塩基配列を配列番号2n-1(n=52

から332までのいずれかの整数を示す)に示し、これら281種類の 嗅覚受容体の新規GPCR蛋白質のアミノ酸配列を配列番号2n(n=52から332までのいずれかの整数を示す)に示す。15種類の味覚 受容体の新規GPCR遺伝子の塩基配列については配列番号2n-1 (n=333から347までのいずれかの整数を示す)に示し、かかる 15種類の味覚受容体の新規GPCR蛋白質のアミノ酸配列を配列番号 2n(n=333から347までのいずれかの整数を示す)に示す。

5

示す。

2 n (n = 3 3 3 から 3 4 7 までのいずれかの整数を示す) に示す。 上記 3 4 7 種類の新規 G P C R 蛋白質の膜貫通領域 (T M) と、アミノ酸レベルでのホモロジーが最も高かった蛋白質名を以下に示す。なお、10 T M の次の数値は膜貫通領域の番号を表し、それに続く数値範囲は膜貫通領域を構成する部分のアミノ酸残基の配列表における番号を示し、アミノ酸残基の配列表における番号に続く (P) は膜貫通領域としての性質が非常に明確なことを、(S)は膜貫通領域としての性質がやや弱いことを示す。また、アミノ酸レベルでのホモロジーが最も高かった蛋白質 15 名に続く数値は、アクセッションナンバーを示し、全アミノ酸に対する完全に一致するアミノ算数とその割合 (%) を示す。またその後に、RT-P C R により発現部位が確認できたものについてはその発現部位を

配列番号2 [TM1; 26-50(P)、TM2; 59-83(P)、T 0 M3; 92-116(P)、TM4; 130-154(P)、TM5; 168-192(P)、TM6; 203-227(P)、TM7; 24 1-265(P)]

retinoic acid induced 3 (putative G protein-coupled receptor) (A F095448): 138/290 (47%)

TM3;99-123(S)、TM4;138-162(S)、TM5; 222-246(P)、TM6;256-280(P)] hypothetical protein P1.11659\_3 - human(AC004472);302/307(98%) 心臓、大腦

5 配列番号6 [TM1; 1-21(S)、TM2; 92-116(P)、 TM3; 126-148(P)、TM4; 177-197(S)、TM 5; 207-231(S)、TM6; 255-279(P)、TM7; 298-322(P)]

putative chemokine receptor; GTP-binding protein (PROTEIN-COUPLED

10 RECEPTOR HM74) (D10923); 122/294 (41%)

配列番号8 [TM1; 18-42 (P)、TM2; 49-73 (S)、TM3; 100-120 (S)、TM4; 138-162 (P)、TM5; 178-202 (S)、TM6; 219-243 (P)]
putative chemokine receptor; GTP-binding protein (PROTEIN-COUPLE

15 D RECEPTOR HM74) (D10923); 178/341 (52%)

配列番号10[TM1;31-55(P)、TM2;65-89(P)、TM3;99-123(S)、TM4;154-178(P)、TM5; 194-218(P)、TM6;242-266(S)、TM7;274-298(P)]

- 20 FML1\_GORGO FMLP-RELATED RECEPTOR I (X97738); 90/324 (27%)
  配列番号12 [TM1;24-48 (P)、TM2;69-90 (S)、
  TM3;96-120 (S)、TM4;135-159 (P)、TM5;
  186-210 (P)、TM6;231-251 (P)、TM7;27
  7-301 (P)]
- 25 P2Y5\_CHICK P2Y PURINOCEPTOR 5 (P2Y5) (protein-coupled receptor) (L06109): 113/284 (39%)

配列番号14 [TM1; 37-61(P)、TM2; 80-102(S)、TM3; 118-142(P)、TM4; 150-174(P)、TM5; 200-222(P)、TM6; 240-264(P)]
purinergic receptor P2Y, G-protein coupled 1 (U22829); 109/299(36%)

脳、脾臓、肺、肝臓、大腸

配列番号16 [TM1; 27-51(P)、TM2; 69-93(P)、 TM3; 103-124(S)、TM4; 144-168(P)、TM 5; 185-209(P)、TM6; 223-247(P)、TM7;

10 267-291 (S) ]

5

MAS1 oncogene (J03823); 111/294 (37%)

心臓、小腸、大腸

配列番号18 [TM1; 8-32 (P)、TM2; 61-85 (S)、 TM3:92-116 (S)、TM4; 154-178 (P)、TM5;

15 196-220 (P), TM6; 250-274 (P)]

G-protein coupled receptor GPR34 (AF039686); 77/323 (23%)

脳、脾臓、肺、心臓、肺、腎臓、膵臓、胃、小腸、大腸

配列番号20 [TM1;5-23 (S)、TM2;50-74 (P)、

TM3;87-111(S), TM4;123-147(P), TM5;

20 165-189 (P), TM6; 211-235 (P)]

5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1D (AB041379);72/272 (2 6%)

膵臓

配列番号22 [TM1; 2-24 (P)、TM2; 29-53 (P)、

25 TM3; 64-88 (S), TM4; 94-117 (P), TM5; 2 13-237 (P), TM6; 297-321 (S)]

CG2114 gene product (AE003476); 71/302 (23%)

胃、小腸

5

配列番号24[TM1;37-61(P)、TM2;76-100(S)、TM3;113-137(P)、TM4;151-175(P)、TM5;189-213(P)、TM6;250-274(P)、TM7;290-310(S)]

sphingosine 1-phosphate receptor Edg-8 (AF223649); 343/397 (86%) 配列番号26 [TM1; 25-49 (P)、TM2; 58-82 (S)、 TM3; 97-121 (P)、TM4; 138-162 (P)、TM5; 10 184-208 (P)、TM6; 233-254 (P)、TM7; 27 4-293 (S)]

gene product; putative G-protein-coupled receptor; G protein coupled receptor for UDP-glucose (D13626); 149/314 (47%)

脳、脾臓、心臓、胃、大腸

- 15 配列番号28 [TM1;39-63(P)、TM2;72-96(S)、
  TM3;148-170(P)、TM4;202-225(P)、TM
  5;248-272(P)、TM6;286-310(S)]
  GALS\_MOUSE GALANIN RECEPTOR TYPE 2 (AF042784);109/299(36%)
  睽臟
- 20 配列番号30 [TM1;43-67 (P)、TM2;79-103 (P)、 TM3;113-137 (P)、TM4;154-174 (S)、TM5; 206-230 (P)、TM6;287-311 (P)、TM7;324

PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (D43633); 179/429 (41%)

25 配列番号32[TM1;135-157(S)、TM2;161-184 (P)、TM3;191-215(P)、TM4;230-254(P)、

TM5; 266-290 (P)、TM6; 318-342 (P)] seven transmembrane receptor (AB019120); 71/302 (23%) 配列番号34 [TM1; 43-67 (P)、TM2; 79-103 (P)、TM3; 113-137 (P)、TM4; 154-178 (S)、TM5; 206-230 (P)、TM6; 280-302 (P)、TM7; 312-336 (P)] PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (D43633); 125/312 (40%)

PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR (D43633); 125/312 (40%) 配列番号36 [TM1; 38-62 (P)、TM2; 89-113 (S)、 TM3; 118-142 (P)、TM4; 164-188 (P)、TM5; 10 208-232 (P)、TM6; 248-272 (S)、TM7; 276

G-protein coupled receptor SALPR; somatostatin and angiotensin-like ( G-protein coupled receptor SALPR) (D88437); 141/322 (43%) 腎臓、小腦

15 配列番号 3 8 [TM1; 7-31(P)、TM2; 42-66(S)、TM3; 79-103(S)、TM4; 120-144(P)、TM5; 159-183(P)、TM6; 224-248(P)、TM7; 264-288(S)]

20

DOP1\_DROME DOPAMINE RECEPTOR 1 PRECURSOR (D-DOP1) (X77234); 95/350 (27%)

配列番号40 [TM1; 3-27(S)、TM2; 36-60(P)、TM3; 64-87(S)、TM4; 94-116(S)、TM5; 213-231(S)、TM6; 251-273(P)]

cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor (AF031572); 40/112 (35%)

25 配列番号42[TM1;27-51(S)、TM2;103-122(S)、 TM3:139-160(P)、TM4;180-204(S)、TM5;

2 2 1 - 2 4 5 (P), TM6; 263-281 (S)]

RTA\_RAT PROBABLE G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR RTA (M35297); 120/332
(36%)

配列番号44 [TM1; 28-52 (P)、TM2; 63-87 (P)、

5 TM3; 95-117 (P), TM4; 141-165 (P), TM5; 179-203 (P), TM6; 216-240 (P), TM7; 252 -276 (S)]

MAS1 oncogene (J03823): 108/283 (38%)

脾臟、肺、大腸

- 10 配列番号 4 6 [TM1; 18-42(S), TM2; 96-120(P), TM3; 140-164(P), TM4; 178-202(P), TM5; 318-342(P), TM6; 353-374(S)]
  (AB003422) EG: 22E5. 11 gene product (AB003422); 98/364(26%)

  脂
- 15 配列番号 48 [TM1; 12-36 (P)、TM2; 47-71 (S)、 TM3; 97-121 (P)、TM4; 133-157 (S)、TM5; 183-207 (P)、TM6; 226-250 (P)] frizzled 6 (AB012911); 286/314 (91%)

配列番号50 [TM1;16-40(P)、TM2;45-69(S)、

20 TM3; 80-104 (P), TM4; 116-138 (S), TM5; 164-188 (S), TM6; 278-302 (P), TM7; 354 -378 (P)]

unnamed protein product (AK000922); 286/370 (77%)

配列番号52[TM1;64-88(P)、TM2;98-120(P)、

25 TM3;122-146(S), TM4;172-196(P), TM5; 213-237(S), TM6;253-277(P), TM7;284

-308 (P)1

-291(P)

putative pheromone receptor V2R2 (AF053989); 250/327 (76%)

配列番号54[TM1;84-106(P)、TM2;110-132(P)、 TM3;136-158(P)、TM4;173-194(P)、TM5; 200-224(P)、TM6;230-251(P)、TM7;267

insulin-like growth factor I, brain-specific - Thai catfish (A53697): 28/88 (31%)

- 10 配列番号 5 6 [TM1; 9 0 1 1 4 (S), TM2; 1 1 7 1 4 0 (S), TM3; 1 5 1 1 6 8 (S), TM4; 1 7 4 1 9 8 (P), TM5; 2 0 9 2 3 3 (S), TM6; 2 3 8 2 6 2 (P)] hypothetical protein T06E4.7 Caenorhabditis elegans (270756); 25/67 (37%)
- 15 肺

配列番号58 [TM1; 40-64 (P)、TM2; 71-95 (S)、TM3; 124-148 (P)、TM4; 153-177 (P)、TM5; 204-228 (P)、TM6; 243-265 (P)、TM7; 283-307 (S)]

- 20 cysteinyl leukotriene receptor 1 (AF119711); 114/298 (38%) 配列番号60 [TM1; 16-38 (P)、TM2; 51-73 (P)、 TM3; 91-113 (P)、TM4; 133-155 (S)、TM5; 178-199 (P)、TM6; 271-293 (S)] G protein-coupled seven-transmembrane receptor(D43633); 117/365
- 配列番号62 [TM1;17-39 (S)、TM2;67-89 (P)、

TM3; 101-123 (S), TM4; 135-157 (P), TM5; 178-196 (S), TM6; 202-221 (S)] allatostatin receptor (AF163775); 43/154 (27%)

肺、心臓、膵臓、小腸

5 配列番号64 [TM1; 9-31 (S)、TM2; 48-70 (S)、TM3; 92-114 (S)、TM4; 207-229 (S)、TM5; 269-290 (P)、TM6; 315-337 (P)、TM7; 348-370 (P)]

pheromone receptor VN3(U36895); 84/277 (30%)

10 鼻

配列番号66 [TM1;118-140(P)、TM2;153-175(S)、TM3;199-221(S)、TM4;236-258(P)、TM5;281-303(P)、TM6;326-348(P)、TM7;362-384(P)]

- 15 G protein-coupled receptor LGR5(AF061444); 120/269 (44%) 配列番号 6 8 [TM1; 3 3 - 5 4 (S)、TM2; 9 7 - 1 1 9 (P)、 TM3; 1 6 8 - 1 9 0 (S)、TM4; 2 6 4 - 2 8 6 (P)、TM5; 2 9 1 - 3 1 3 (S)、TM6; 4 0 5 - 4 2 7 (P)] interleukin 9 receptor precursor(L39064): 30/105 (28%)
- 20 配列番号 7 0 [TM1; 5-27 (P)、TM2; 55-76 (S)、TM3; 85-107 (P)、TM4; 126-148 (S)、TM5; 164-186 (P)、TM6; 267-289 (P)、TM7; 304-326 (S)]

pheromone receptor VN6 (U36898); 99/310 (31%)

25

配列番号72 [TM1;1-21(S)、TM2;27-43(S)、T

M3; 51-73 (S), TM4; 92-114 (S), TM5; 131
-153 (S), TM6; 183-205 (P)]
pheromone receptor 1(Y12725); 64/155 (41%)

弊

5 配列番号74 [TM1; 20-42 (P)、TM2; 50-72 (S)、 TM3; 84-106 (P)、TM4; 123-144 (P)、TM5; 167-189 (S)、TM6; 228-250 (P)、TM7; 259 -281 (S)]

putative G-Protein coupled receptor, EDG6(AJ000479); 81/268 (30%)

10 骨格筋

25

配列番号 7 6 [TM1; 21-43 (P)、TM2; 55-77 (P)、TM3; 100-122(S)、TM4; 136-158 (P)、TM5; 181-203 (P)、TM6; 227-247 (P)、TM7; 270-272 (S)]

- 15 putative purinergic receptor P2Y10(AF000545); 148/292 (50%) 配列番号78 [TM1; 24-46 (P)、TM2; 57-79 (P)、 TM3; 98-120 (P)、TM4; 136-158 (P)、TM5; 189-211 (P)、TM6; 234-255 (P)、TM7; 280
- 20 KIAA0001 gene product (D13626); 140/295 (47%)

脳、胸腺、肺、腎臓、胃、大腸

配列番号80 [TM1;1-23 (P)、TM2;36-58 (S)、TM3;249-271 (P)、TM4;296-318 (P)、TM5;332-354 (P)、TM6;368-390 (P)、TM7;412-434 (P)、TM8;458-480 (S)]

seven transmembrane receptor (AB019120); 191/487 (39%)

配列番号82 [TM1:5-25 (S)、TM2:80-97 (S)、T M3:103-124 (P), TM4:133-155 (P), TM5:165-187 (S), TM6; 217-239 (P) unnamed protein product (AK000922); 304/357 (85%) 配列番号84「TM1:16-34(S)、TM2:216-238(P)、 TM3:247-269 (S), TM4:285-307 (S), TM5:367-389 (P), TM6: 403-425 (P)] seven transmembrane receptor (AB019120): 95/326 (29%) 配列番号86「TM1:1-23(S)、TM2:41-63(S)、T 10 M3: 95-117 (P), TM4; 128-150 (P), TM5: 1 57 - 179 (P), TM6: 190 - 212 (S), TM7: 216 -238 (P), TM8: 260-282 (P)] neuropentide Y receptor Y6 (U58367): 23/88 (26%) 配列番号88 [TM1;14-36 (S)、TM2;55-77 (P)、 TM3:94-116 (P), TM4:126-147 (P), TM5; 15 185 - 207 (P), TM6: 215 - 237 (S)] orphan G protein-coupled receptor (AF045764): 199/236 (84%) 配列番号90「TM1:31-53(P)、TM2:69-91(P)、 TM3:110-132(S), TM4:195-217(P), TM5: 400-422 (P), TM6: 434-456 (P)] 20 G-protein coupled receptor RE2(AF091890); 63/192 (32%) 配列番号92「TM1:1-23 (P)、TM2:36-58 (P)、T M3:99-121 (P), TM4:135-157 (S), TM5:165-187 (P), TM6; 189-211 (S), TM7; 339-361 (P), TM8: 379-401 (S)] 2.5 Frizzled-1 protein homolog(T42210); 27/82 (32%)

配列器号94「TM1:24-46(P)、TM2:83-105(P)、 TM3:122-143(P), TM4:166-188(S), TM5;227 - 249 (P), TM6: 258 - 280 (S)] putative G-Protein coupled receptor (AJ000479): 76/268 (28%) 配列番号96「TM1:22-44(P)、TM2:113-135(P)、 TM3:159-181(P), TM4; 203-225(S), TM5: 228-250 (P), TM6; 272-294 (S)] Frizzled-10(AB027464); 23/96 (23%) 配列番号98 [TM1;11-33(S)、TM2;41-63(S)、 TM3;71-93 (S), TM4;96-118 (P), TM5:12 10 2-144 (S), TM6; 146-165 (S)] heta3-adrenergic receptor (AF109930) : 39/120 (32%) 配列番号100 [TM1;8-29 (P)、TM2;31-52 (P)、 TM3:55-73 (P), TM4:79-100 (P), TM5:110-132 (S), TM6; 147-169 (P), TM7; 177-115 99 (P), TM8:201-222 (P)] putative pheromone receptor V2R1 (AF053985): 51/219 (23%) 配列番号102[TM1;6-28(P)、TM2:60-82(S)、 TM3:90-111 (S), TM4:127-149 (P), TM5:181-203 (S), TM6: 237-259 (P)] 20 pheromone receptor VN6 (U36898); 79/236 (33%) 配列番号104 [TM1;5-27(S)、TM2;41-63(P)、 TM3;82-104(S), TM4;106-128(P), TM5; 153-175 (S), TM6; 191-213 (P), TM7; 235 -257 (P), TM8: 289-311 (S)] 25 odorant receptor \$19(AF121976): 106/228 (46%)

配列番号106 [TM1:1-23(S)、TM2;44-66(S)、 TM3:85-106 (P), TM4; 149-171 (P), TM5; 183-205 (S), TM6; 217-238 (S)] odorant receptor \$18(AF121975): 159/222 (71%) 配列番号108 [TM1:3-25 (P)、TM2:96-118 (S)、 TM3:120-142(S), TM4:149-171(P), TM5;182 - 204 (P), TM6: 211 - 231 (P)] odorant receptor A16 (AB030896): 122/244 (50%) 配列番号110[TM1;31-53(P)、TM2;64-86(S)、 TM3:100-122 (S), TM4:138-160 (P), TM5:10 171-193 (S), TM6; 199-221 (P)] olfactory receptor-like protein COR3' beta(L17432); 106/217 (48%) 配列番号112「TM1:30-52(P)、TM2;65-87(P)、 TM3:105-127(S), TM4:134-156(S), TM5;203-225 (P), TM6; 243-265 (P), TM7; 272 15 -294(S)odorant receptor \$18(AF121975); 184/303 (60%) 配列番号114 [TM1; 29-51 (P)、TM2: 59-81 (S)、 TM3:99-121 (S), TM4:144-166 (P), TM5:179-201 (S), TM6: 204-225 (P), TM7: 24220 -264 (P), TM8; 269-291 (S)] odorant receptor MOR83 (AB030894) : 155/306 (50%) 配列番号116 [TM1:4-26 (S)、TM2;32-53 (P)、 TM3:65-87 (P), TM4:99-121 (S), TM5:12 3-144 (P), TM6; 162-184 (S), TM7; 189-225

11 (P)]

odorant receptor MOR83 (ABO30894): 121/226 (53%) 配列番号118[TM1;26-48(P)、TM2;61-83(S)、 TM3:98-120 (S), TM4:141-163 (S), TM5:204-225 (P), TM6: 239-261 (P)]

5 odorant receptor MOR83(AB030894): 156/303 (51%)

配列番号120[TM1;25-47(P)、TM2;57-79(S)、 TM3:88-109 (S), TM4:131-153 (P), TM5: 201-223 (P), TM6; 242-264 (S)]

CfOLF1(U53679): 107/235 (45%)

10 配列番号122「TM1:29-51(S)、TM2:83-105(P)、 TM3:114-136 (P), TM4:149-171 (S), TM5: 192-214 (S), TM6: 259-281 (P), TM7: 294 -316 (P)]

odorant receptor S51(AF121981); 127/159 (79%)

15 配列番号124「TM1:35-57(P)、TM2:68-90(P)、 TM3:96-118 (S), TM4:147-169 (S), TM5:210-232 (P), TM6; 246-268 (P), TM7; 278 -300(S)

MOR 3'Retal(AF133300): 119/308 (38%)

配列番号126「TM1:15-37(S)、TM2:64-86(P)、 20 TM3: 93-115 (S), TM4: 141-163 (S), TM5; 206-228 (P), TM6: 237-259 (P)1 odorant receptor S51 (AF121981): 85/128 (66%)

配列番号128 [TM1;6-28(S)、TM2;32-53(P)、

25 TM3:59-81 (S), TM4:97-119 (S), TM5:145-167 (P), TM6: 205-226 (P), TM7: 236-2

58 (P), TM8: 268-290 (S)1 similar to rat olfactory receptor OR18 (ACO04908): 209/311 (67%) 配列番号130 [TM1:1-23 (S)、TM2:28-50 (P)、 TM3:63-85 (S), TM4:142-163 (P), TM5:20.3 - 2.2.5 (P), TM6: 2.3.8 - 2.6.0 (P), TM7: 2.7.1 -293 (P)1 olfactory receptor-like protein COR3' beta(L17432): 147/299 (49%) 配列番号132[TM1;31-53(S)、TM2;63-85(S)、 TM3:99-121 (S), TM4:149-171 (P), TM5: 205-227 (P), TM6; 244-266 (S), TM7; 27310 -295(P)1putative G-protein coupled receptor RA1c(AF079864); 142/299 (47%) 配列番号134 [TM1;1-23(S)、TM2;26-48(S)、 TM3:51-73 (S), TM4:85-107 (S), TM5:151-172 (P), TM6: 182-204 (P), TM7: 212-215 34(S)1odorant receptor \$19(AF121976): 142/246 (57%) 配列番号136[TM1:11-33(S)、TM2:37-59(P)、 TM3:71-93 (P), TM4:107-129 (P), TM5:120 51-173 (S), TM6; 207-229 (P), TM7; 249-271 (P)] olfactory receptor-like protein COR3' beta(L17432): 134/306 (43%) 配列番号138 [TM1;11-32(S)、TM2;49-71(S)、 TM3:91-113 (P), TM4:128-150 (S), TM5:25 170-192 (P), TM6: 231-253 (P), TM7: 268

-290 (S), TM8; 312-334 (S)]

PCT/IB01/01446 WO 02/16548

olfactory receptor-like protein COR3' beta(L17432): 149/313 (47%) 配列番号140「TM1:1-23(S)、TM2:30-52(P)、 TM3:67-89 (S), TM4:102-124 (S), TM5:137 - 159 (S), TM6; 202 - 224 (P), TM7; 239 -261 (P), TM8: 271-293 (P)] olfactory receptor-like protein COR3' beta(L17432): 156/298 (52%) 配列番号142「TM1:2-24(S)、TM2;33-55(P)、 TM3:69-91 (P), TM4:106-128 (S), TM5:142-164 (S), TM6: 208-230 (P), TM7: 244-266 (S), TM8; 276-298 (S)] putative G-protein coupled receptor RAIc (AF079864): 171/305 (56%) 配列番号144[TM1;31-53(P)、TM2;65-87(P)、 TM3:141-163 (S), TM4:183-205 (P), TM5:212-234 (P), TM6: 240-262 (P), TM7: 27315 - 295 (S)

10

olfactory receptor 64 (AF071080); 161/302 (53%) 配列番号146「TM1:6-28 (P)、TM2;42-64 (S)、 TM3:87-109 (P), TM4:144-166 (P), TM5: 183-205 (P), TM6; 217-237 (S)]

olfactory receptor-like protein COR3' beta (L17432); 129/249 (51%) 20 配列番号148「TM1:1-18 (P)、TM2:43-65 (S)、 TM3:67-88 (S), TM4:99-121 (S), TM5:136-158 (S), TM6: 175-197 (P) outative G-protein coupled receptor RA1c(AF079864): 73/151 (48%) 配列番号150[TM1:31-53(P)、TM2:66-88(P)、 25

TM3; 104-126 (S), TM4; 141-163 (S), TM5;

205-227 (P), TM6; 246-268 (S), TM7; 274-296 (S)]

odorant receptor S18(AF121975): 142/308 (46%)

配列番号152「TM1:6-26(S)、TM2;29-51(P)、

5 TM3; 53-75 (P), TM4; 97-119 (S), TM5; 13 3-155 (S), TM6; 202-224 (P), TM7; 237-2 59 (P), TM8; 269-291 (S)]

putative G-protein coupled receptor RAIc(AF079864); 298/318 (93%) 配列番号154[TM1;1-23(S)、TM2;29-51(P)、

10 TM3;67-89(P), TM4;104-126(S), TM5;1
45-166(S), TM6;206-228(P), TM7;244266(S), TM8;277-298(S)]

putative G-protein coupled receptor RAIc(AF079864); 157/301 (52%) 配列番号156 [TM1; 18-40 (P), TM2; 44-65 (P),

15 TM3; 69-91 (S), TM4; 115-137 (P), TM5; 1 54-176 (P), TM6; 214-236 (P), TM7; 255-277 (P), TM8; 282-304 (S)]

putative G-protein coupled receptor RAlc(AF079864); 184/307 (59%) 配列番号158 [TM1; 30-52 (P), TM2; 58-80 (S),

20 TM3; 83-105 (S), TM4; 204-226 (P), TM5; 240-262 (P), TM6; 274-296 (S)]

putative G-protein coupled receptor RA1c(AF079864); 180/299 (60%) 配列番号160 [TM1; 2-24 (S)、TM2; 30-52 (P)、

TM3; 64-86 (S), TM4; 100-122 (S), TM5; 1

25 41-163 (S), TM6; 204-226 (P), TM7; 273-295 (S)]

odorant receptor \$18(AF121975); 164/303 (54%) 配列番号162 [TM1; 30-52 (P)、TM2; 64-86 (P)、TM3; 102-124 (S)、TM4; 142-164 (S)、TM5; 205-227 (P)、TM6; 241-263 (S)、TM7; 273

5 - 295 (S)

odorant receptor \$18(AF121975): 166/305 (54%)

配列番号164[TM1;33-55(P)、TM2;67-89(P)、 TM3;104-126(S)、TM4;146-168(P)、TM5; 214-236(S)、TM6;246-268(P)、TM7;276

10 - 298 (S)

odorant receptor \$19(AF121976): 140/304 (46%)

配列番号166 [TM1; 14-36(S)、TM2; 42-64(P)、 TM3; 78-100(S)、TM4; 115-137(P)、TM5; 153-174(S)、TM6; 217-239(P)]

15 odorant receptor S18 (AF121975); 209/248 (84%)

配列番号168[TM1;36-58(P)、TM2;68-90(P)、TM3;103-125(P)、TM4;146-168(S)、TM5;208-230(P)、TM6;245-267(P)、TM7;275-297(S)]

20 odorant receptor \$18(AF121975); 123/298 (41%)

配列番号170[TM1;31-53(S)、TM2;63-85(P)、 TM3;100-122(S)、TM4;140-162(S)、TM5; 204-226(P)、TM6;239-260(P)]

MOR 3'Betal (AF133300); 103/259 (39%)

25 配列番号172 [TM1;29-51(P)、TM2;63-85(P)、 TM3;99-121(S)、TM4;143-165(S)、TM5;

177-199 (S), TM6; 204-226 (S)] putative G-protein coupled receptor RA1c (AF079864); 112/247 (45%), 配列番号174 [TM1;10-32(P)、TM2;44-66(P)、 TM3: 73-93 (S), TM4: 128-150 (S), TM5: 1 58-179 (S), TM6: 181-203 (P)] 5 olfactory receptor (AF179805); 27/101 (26%) 配列番号176 [TM1;5-27 (P)、TM2;46-68 (S)、 TM3;85-107(S), TM4;123-145(S), TM5; 154-176 (P), TM6; 182-204 (S), TM7; 216 10 - 237 (S)odorant receptor S18 (AF121975); 149/250 (59%) 配列番号178 [TM1;1-23 (S)、TM2;28-50 (S)、 TM3:96-118 (S), TM4:134-156 (S), TM5; 196-218 (P), TM6; 238-260 (P), TM7; 269 -291(S)15 nutative G-protein coupled receptor RA1c(AF079864): 172/307 (56%) 配列番号180 [TM1;6-28(S)、TM2;40-62(P)、 TM3: 72-94 (S), TM4: 111-133 (S), TM5: 1 58-180 (P), TM6; 214-236 (P), TM7; 252-274 (P), TM8: 283-305 (S)] 20 olfactory receptor-like protein COR3' beta(L17432): 167/304 (54%) 配列番号182[TM1;29-51(S)、TM2:65-87(S)、 TM3:108-130(S), TM4:144-165(P), TM5: 201-223 (P), TM6; 240-262 (P), TM7; 271 25 - 293 (S)olfactory receptor-like protein COR3' beta(L17432); 153/296 (51%)

配列番号184 [TM1; 2-24(S)、TM2; 30-52(P)、TM3; 64-86(S)、TM4; 105-127(S)、TM5; 204-226(P)、TM6; 240-262(P)、TM7; 274-296(S)]

- 5 olfactory receptor-like protein COR3' beta(L17432); 150/303 (49%) 配列番号186 [TM1; 4-26 (S)、TM2; 35-57 (P)、TM3; 72-94 (S)、TM4; 115-137 (S)、TM5; 151-172 (S)、TM6; 191-213 (P)、TM7; 249-271 (S)、TM8; 281-303 (S)]
- 10 MOR 3'Betal (AF133300); 157/298 (52%)
  配列番号188 [TM1; 36-58(P)、TM2; 74-96(P)、TM3; 108-130(P)、TM4; 149-171(S)、TM5; 209-231(P)、TM6; 260-282(P)]
  MOR 3'Betal (AF133300); 123/307 (40%)
- 15 配列番号190[TM1;30-52(S)、TM2;67-89(S)、 TM3;103-125(S)、TM4;205-227(P)、TM5; 242-264(S)、TM6;269-291(S)] MOR 3'Betal(AF133300);172/307(56%)
- 配列番号 1 9 2 [TM1; 31-53(P), TM2; 56-78(S), 20 TM3; 81-103(S), TM4; 107-129(S), TM5; 145-167(P), TM6; 184-206(P)] putative G-protein coupled receptor RAIc (AF079864); 98/210(46%) 配列番号 1 9 4 [TM1; 34-56(P), TM2; 71-93(P), TM3; 108-130(S), TM4; 144-166(P), TM5; 25 191-212(P), TM6; 224-246(P), TM7; 251
- 25 191-212 (P), TM6; 224-246 (P), TM7; 251
  -273 (S)]

odorant receptor 5.24(AF158963); 168/328 (51%)
配列番号196 [TM1;8-30(S)、TM2;53-75(P)、
TM3;105-127(P)、TM4;139-161(S)、TM5;
167-189(P)、TM6;200-222(P)、TM7;231
5-253(P)]
olfactory receptor OR18(S29710); 189/268 (70%)
配列番号198[TM1;28-50(P)、TM2;84-106(S)、
TM3;117-139(S)、TM4;145-166(S)、TM5;
185-207(P)、TM6;213-235(S)、TM7;243
10-265(P)、TM8;274-296(S)]
odorant receptor S19(AF121976); 192/299(64%)
配列番号200[TM1;7-29(S)、TM2;35-57(S)、
TM3;64-86(S)、TM4;95-117(S)、TM5;14
1-163(S)、TM6;200-221(P)]
olfactory receptor 17-1(AF095725); 95/96 (98%)

- 15 olfactory receptor 17-1(AF095725); 95/96 (98%) 配列番号202[TM1;26-48 (P)、TM2;62-84 (S)、 TM3;96-118 (P)、TM4;141-163 (S)、TM5; 204-225 (P)、TM6;239-261 (P)、TM7;268
- 20 odorant receptor MOR83(AB030894); 159/301 (52%) 配列番号 2 0 4 [TM1; 3 1-5 3 (P)、TM2; 6 5-8 7 (S)、 TM3; 1 0 4-1 2 6 (S)、TM4; 2 0 5-2 2 7 (P)、TM5; 2 4 3-2 6 5 (S)、TM6; 2 6 9-2 9 1 (S)] odorant receptor S18(AF121975); 163/310 (52%)
- 25 配列番号 2 0 6 [TM1; 1-23 (S)、TM2; 2 7-49 (P)、 TM3; 6 5-8 7 (S)、TM4; 1 0 8-130 (S)、TM5; 2

05-227 (P), TM6; 242-264 (S), TM7; 268-290 (S)1 olfactory receptor 67(AF133300); 158/309 (51%) 配列番号208[TM1;32-54(P)、TM2:66-88(P)、 TM3; 98-120 (S), TM4; 137-159 (S), TM5; 210-231 (P), TM6; 243-265 (P)] odorant recentor \$51 (AF121981) : 112/159 (70%) 配列番号210[TM1;30-52(P)、TM2;100-122(P)、 TM3:127-149 (P), TM4:153-175 (P), TM5: 10 209-231 (P), TM6; 243-265 (S), TM7: 274 -296(S)odorant receptor S46(AF121979): 198/307 (64%) 配列番号212[TM1;34-56(P)、TM2;104-126(P)、 TM3:149-171(P), TM4;210-232(P), TM5; 247-269 (S), TM6; 276-298 (S)] 15 odorant receptor \$46(AF121979): 209/307 (68%) 配列番号214 [TM1;3-25 (S)、TM2;31-53 (P)、 TM3:106-128(P), TM4;132-154(S), TM5; 156-178 (S), TM6; 203-225 (P), TM7; 242 -264 (P), TM8; 271-293 (S)] 20 odorant receptor \$46(AF121979); 174/306 (56%) 配列番号216[TM1;36-58(P)、TM2:101-123(P)、 TM3; 141-163 (P), TM4; 181-203 (P), TM5; 2.06 - 2.27 (P), TM6; 2.70 - 2.92 (S)]

25 odorant receptor S46(AF121979); 178/307 (57%) 配列番号218[TM1;26-48(P)、TM2;65-87(S)、

TM3; 104-126(S), TM4; 142-164(S), TM5; 204-226(P), TM6; 240-262(P), TM7; 276-297(S)]

olfactory receptor-like protein COR3' beta(L17432); 159/301 (52%)

配列番号220[TM1;21-43(P)、TM2;84-106(S)、 TM3;116-138(S)、TM4;145-167(P)、TM5; 182-204(S)、TM6;210-232(P)、TM7;240 -262(S)、TM8;272-294(S)]

odorant receptor S46(AF121979); 192/310 (61%)

10 配列番号 2 2 2 [TM1; 27-49(S)、TM2; 75-97(S)、 TM3; 113-135(P)、TM4; 140-162(P)、TM5; 169-190(S)、TM6; 203-225(S)]

olfactory receptor(AJ133430); 190/247 (76%)

配列番号224 [TM1;1-20 (S)、TM2;28-50 (P)、

15 TM3; 61-83 (S), TM4; 92-114 (S), TM5; 13 3-155 (P), TM6; 195-217 (P)]

HUMAN OLFACTORY RECEPTOR 511 (Q13606); 95/214 (44%)

配列番号226 [TM1;27-49 (P)、TM2;58-80 (S)、TM3:93-115 (S)、TM4:143-165 (S)、TM5;

20 178-200 (S), TM6; 206-227 (P), TM7; 241 -263 (P), TM8: 268-290 (S)]

odorant receptor MOR83 (ABO30894); 171/307 (55%)

配列番号 2 2 8 [TM1; 2 5 - 4 7 (P)、TM2; 5 5 - 7 7 (S)、 TM3; 1 0 0 - 1 2 2 (S)、TM4; 1 4 3 - 1 6 5 (P)、TM5;

25 170-192 (S), TM6; 205-226 (P), TM7; 241
-263 (P)

odorant receptor MOR83(AB030894); 158/308 (51%)
配列番号230 [TM1; 1-23 (P)、TM2; 27-49 (S)、
TM3; 81-103 (P)、TM4; 143-165 (P)、TM5; 184-206 (P)、TM6; 214-236 (P)]

5 olfactory receptor [Homo sapiens] (AJ003147); 154/249 (61%)
配列番号232 [TM1; 27-49 (P)、TM2; 63-85 (P)、
TM3; 103-125 (S)、TM4; 143-165 (S)、TM5; 204-226 (P)、TM6; 238-259 (S)、TM7; 273-295 (S)]

10 olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657); 194/302 (64%)
配列番号234 [TM1; 34-55 (S)、TM2; 104-126 (P)、
TM3; 148-170 (S)、TM4; 204-226 (P)、TM5; 242-264 (S)、TM6; 273-294 (S)]

15 配列番号 2 3 6 [TM1; 22-44(S)、TM2; 62-84(S)、 TM3; 97-119(P)、TM4; 143-165(P)、TM5; 207-229(P)、TM6; 242-263(S)、TM7; 278 -300(S)]

HsOLF1 [Homo sapiens] (U56420): 153/304 (50%)

olfactory receptor C6 [Mus musculus] (AF102523); 149/305 (48%)

20 配列番号238 [TM1;34-56(P)、TM2;95-117(S)、
TM3;140-162(P)、TM4;166-188(S)、TM5;
202-224(P)、TM6;238-260(S)]
odorant receptor [Mus musculus] (X92969):201/276(72%)

配列番号240[TM1;26-48(P)、TM2;69-91(P)、

25 TM3; 95-117 (S), TM4; 136-158 (P), TM5; 166-188 (S), TM6; 205-227 (P), TM7; 237

-259 (S), TM8: 271-292 (S)] odorant recentor [Mus musculus] (X92969) : 270/309 (87%) 配列番号242「TM1:26-48 (P)、TM2:60-82 (S)、 TM3:93-115 (P), TM4:144-166 (S), TM5: 176-198 (S), TM6; 202-223 (P), TM7; 234 5 -255 (S), TM8; 269-291 (S)] odorant receptor MOR18 [Mus musculus] (AB030895): 183/303 (60%) 配列番号244[TM1:8-30(S)、TM2:43-65(S)、 TM3;87-109 (P), TM4;131-153 (S), TM5; 173-195 (S), TM6; 233-255 (P), TM7; 271 10 -292 (P), TM8: 302-323 (P)] odorant receptor MOR18 [Mus musculus] (AB030895): 195/301 (64%) 配列番号246[TM1;45-67(P)、TM2:112-134(S)、 TM3:143-165 (S), TM4;167-189 (S), TM5; 15 192-214 (S), TM6; 219-240 (P), TM7; 251 -273 (P), TM8: 281-303 (P)] odorant recentor A16 [Mus musculus] (AB030896): 161/300 (53%) 配列番号248[TM1;118-140(P)、TM2:159-18 1 (P), TM3: 186-208 (S), TM4; 222-244 (P), TM5: 263-285 (P), TM6: 294-316 (S)20 odorant receptor MOR18 [Mus musculus] (AB030895); 114/193 (59%) 配列番号 2 5 0 「TM1:2-24 (S)、TM2:28-49 (S)、 TM3:56-78 (S), TM4:91-113 (P), TM5:123-145 (S), TM6; 161-183 (S), TM7; 201-222 (P)1 25

olfactory receptor OR18 - rat(S29710): 175/263 (66%)

PCT/IB01/01446 WO 02/16548

配列番号252 [TM1:5-27(S)、TM2:51-73(P)、 TM3:123-145 (P), TM4:167-189 (P), TM5; 216-238 (P), TM6: 261-283 (P), TM7: 295-317(S)5 odorant receptor MOR18 [Mus musculus] (AB030895) : 257/301 (85%) 配列番号254「TM1:28-49(S)、TM2:143-165(S)、 TM3:176-198 (S), TM4; 202-223 (P), TM5; 235-257 (P), TM6: 264-286 (S)] odorant receptor MOR18 [Mus musculus] (AB030895); 169/307 (55%) 配列番号256「TM1:13-35(S)、TM2:156-178(P)、 TM3:192-214 (P), TM4:252-274 (P), TM5; 287 - 309 (P), TM6; 313 - 335 (S)] olfactory receptor OR18 - rat(S29710): 181/300 (60%) 配列番号258 [TM1:25-47 (P)、TM2:58-80 (P)、 TM3:93-115 (S), TM4:140-162 (P), TM5:189-211 (P), TM6: 237-259 (P)] olfactory receptor OR18 - rat(\$29710): 183/302 (60%) 配列番号260「TM1:9-31 (P)、TM2:67-88 (S)、 TM3:90-112 (P), TM4:116-138 (S), TM5:

-231 (P), TM8: 270-292 (S)] HsOLF1 [Homo sapiens] (U56420); 166/307 (54%)

10

15

20

配列番号262[TM1;20-42(P)、TM2;60-82(S)、 TM3:100-122(S), TM4:146-168(P), TM5:

144-166 (P), TM6:179-201 (S), TM7:210

25 202-224 (P), TM6: 242-264 (S), TM7: 270-292(P)

olfactory receptor [Homo sapiens] (AF065860); 159/214 (74%) 配列番号264 [TM1; 17-39(S)、TM2; 91-113(S)、TM3; 117-139(P)、TM4; 144-166(P)、TM5; 183-205(S)、TM6; 208-229(P)、TM7; 244
5-265(S)、TM8; 274-295(S)]
HS0LF1 [Homo sapiens] (U56420); 161/306 (52%)
配列番号266[TM1; 31-53(P)、TM2; 63-85(S)、TM3; 102-124(P)、TM4; 142-164(P)、TM5; 203-225(P)、TM6; 241-262(S)、TM7; 271
10-293(S)]
HS0LF1 [Homo sapiens] (U56420); 180/313 (57%)
配列番号268[TM1; 44-66(P)、TM2; 70-92(S)、TM3; 94-116(P)、TM4; 152-174(P)、TM5; 182-204(S)、TM6; 210-232(P)]

- 15 olfactory receptor [Homo sapiens] (AF065860); 142/216 (65%) 配列番号270 [TM1; 45-67(P)、TM2; 78-100(S)、 TM3; 116-138(P)、TM4; 158-180(P)、TM5; 193-215(P)、TM6; 224-245(P)、TM7; 258
- 20 oliactory receptor H7 [Mus musculus] (AF102540); 147/222 (66%) 配列番号272 [TM1; 29-51 (P)、TM2; 64-86 (P)、 TM3; 98-120 (P)、TM4; 143-165 (P)、TM5; 201-223 (P)、TM6; 238-259 (S)、TM7; 269
- 25 olfactory receptor C6 [Mus musculus] (AF102523); 140/302 (46%) 配列番号274 [TM1; 26-48 (P)、TM2; 61-83 (P)、

TM3; 98-120 (P), TM4; 135-157 (P), TM5; 196-218 (P), TM6; 239-260 (S)] olfactory protein [Rattus norvegicus] (M64378): 115/258 (44%) 配列番号276[TM1;48-70(P)、TM2;91-113(S)、 TM3:130-152(S), TM4:176-198(S), TM5:237 - 259 (P), TM6; 299 - 321 (S)] HsOLF1 [Homo sapiens] (U56420); 167/303 (55%) 配列番号278[TM1;32-54(P)、TM2;96-118(P)、 TM3:145-167(P), TM4;201-223(P), TM5: 239-261 (P), TM6: 269-291 (S)1 10 olfactory receptor OR93Gib [Hylobates lar] (AF045580):166/304 (54%) 配列番号280 [TM1;7-29 (P)、TM2;35-57 (S)、 TM3:70-92 (P), TM4:115-137 (S), TM5:177-199 (P), TM6: 247-268 (P)] olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744): 156/282 (55%) 15 配列番号282[TM1;38-60(P)、TM2;103-125(P)、 TM3:132-154(P), TM4;167-189(P), TM5; 207-229 (P), TM6: 246-267 (P), TM7: 278

20 olfactory receptor OR93Gib [Hylobates lar] (AF045580);161/302 (53%) 配列番号 2 8 4 [TM1; 2 8 - 5 0 (P)、TM2; 9 8 - 1 2 0 (P)、TM3; 1 4 0 - 1 6 2 (P)、TM4; 2 1 0 - 2 3 2 (P)、TM5; 2 4 0 - 2 6 2 (S)、TM6; 2 7 2 - 2 9 4 (S)] olfactory receptor OR93Ch [Pan troglodytes] (AF045577); 165/308 25 (53%)

-299(P)1

配列番号286 [TM1;1-23(S)、TM2;25-47(P)、

TM3; 56-78 (S), TM4; 90-112 (S), TM5; 14 2-164 (S), TM6; 198-220 (P), TM7; 236-2 58 (P), TM8; 269-290 (S)]

olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657); 134/302 (44%)

- 5 配列番号 2 8 8 [TM1; 9 3 1 1 5 (S)、TM2; 1 2 8 1 5 0 (S)、TM3; 1 6 1 1 8 3 (P)、TM4; 2 1 2 2 3 4 (P)、TM5; 2 6 4 2 8 6 (P)、TM6; 3 0 5 3 2 7 (S)] olfactory receptor [Homo sapiens] (AJ003147); 183/305 (60%) 配列番号 2 9 0 [TM1; 5 2 7 (S)、TM2; 4 0 6 2 (S)、
- 10 TM3;83-105(P)、TM4;135-157(P)、TM5;
  181-203(S)、TM6;213-235(S)]
  olfactory receptor [Homo sapiens] (Z98744);160/250(64%)
  配列番号292[TM1;30-52(P)、TM2;99-121(P)、
  TM3;147-169(P)、TM4;207-229(P)、TM5;
- 15 243-265 (S)、TM6; 274-296 (S)]
  chick olfactory receptor 7 [Gallus gallus] (279586); 151/306 (49%)
  配列番号294 [TM1; 28-50 (P)、TM2; 66-88 (S)、
  TM3; 104-126 (S)、TM4; 138-160 (P)、TM5;
  201-223 (P)、TM6; 242-264 (P)、TM7; 270
  - olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744); 161/310 (51%) 配列番号296 [TM1;20-42(P)、TM2;61-83(P)、 TM3;95-117(S)、TM4;143-165(S)、TM5; 177-199(S)、TM6;206-227(P)]
- 25 olfactory receptor 2 [Gallus gallus] (X94742); 106/233 (45%) 配列番号298 [TM1;26-48 (P)、TM2;62-84 (S)、

TM3;104-126(P)、TM4;142-164(P)、TM5;
207-228(P)、TM6;271-293(S)、TM7;306
-328(P)]
odorant receptor [Mus musculus] (X92969);145/302(48%)

5 配列番号300[TM1;7-29(S)、TM2;53-75(P)、
TM3;101-123(S)、TM4;132-154(S)、TM5;
163-185(P)、TM6;198-220(S)]
dJ8818.1 (novel 7 transmembrane receptor (rhodopsin family)
(olfactory receptor like) protein) (hs6M1-15)) [Homo sapiens]

10 (AL035402);173/261(66%)
配列番号302[TM1;19-41(S)、TM2;83-105(S)、
TM3;164-186(S)、TM4;203-225(P)、TM5;
239-260(S)、TM6;272-293(S)]
olfactory receptor [Homo sapiens] (Z98744);253/310(81%)

15 配列番号 3 0 4 [TM1; 8-3 0 (S)、TM2; 5 1-7 3 (S)、
TM3; 9 4-1 16 (P)、TM4; 172-194 (P)、TM5;
2 0 1-2 2 3 (S)、TM6; 2 3 2-2 5 4 (S)]
olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744); 126/267 (47%)
配列番号 3 0 6 [TM1; 3 2-5 4 (P)、TM2; 6 2-8 4 (S)、
20 TM3; 1 3 4-156 (P)、TM4; 2 0 6-2 2 8 (P)、TM5;
2 4 5-2 6 7 (S)、TM6; 2 7 6-2 9 8 (S)]
chick olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (Z79593); 154/309 (49%)
配列番号 3 0 8 [TM1; 4 1-6 3 (P)、TM2; 7 3-9 5 (S)、
TM3; 1 0 6-128 (S)、TM4; 1 4 7-16 9 (P)、TM5;
2 1 9-2 4 1 (P)、TM6; 2 8 7-3 0 9 (S)]

25 2 1 9 - 2 4 1 (P), TM6; 2 8 7 - 3 0 9 (
Hs0LF1 [Homo sapiens] (U56420); 146/310 (47%)

配列番号310[TM1;11-33(S)、TM2;42-64(P)、TM3;75-97(S)、TM4;106-128(S)、TM5;151-173(S)、TM6;188-210(S)、TM7;214-236(P)、TM8;249-270(S)]

- 5 olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657); 276/315 (87%) 配列番号312 [TM1; 15-37 (S)、TM2; 53-75 (S)、TM3; 84-106 (S)、TM4; 109-131 (P)、TM5; 161-183 (P)、TM6; 196-218 (P)] olfactory receptor [Homo sapiens] (AF065870); 246/284 (86%)
- 10 配列番号 3 1 4 [TM1; 26-48 (P)、TM2; 60-82 (S)、 TM3; 99-120 (P)、TM4; 142-164 (S)、TM5; 174-195 (S)、TM6; 202-224 (P)、TM7; 237 -258 (P)、TM8; 271-292 (S)]

dJ80I19.1 (olfactory receptor-like protein (hs6M1-1)) [Homo 15 sapiens] (AL022727); 136/305 (44%)

配列番号316[TM1;10-32(S)、TM2;46-68(P)、TM3;80-102(P)、TM4;117-139(P)、TM5;157-179(P)、TM6;222-244(P)、TM7;259-281(P)]

- 20 odorant receptor S19 [Mus musculus] (AF121976); 168/291 (57%) 配列番号318 [TM1; 2-24 (S)、TM2; 45-67 (P)、 TM3; 72-94 (P)、TM4; 119-141 (S)、TM5; 1 70-192 (P)、TM6; 221-243 (P)、TM7; 260-282 (P)、TM8; 288-310 (S)]
- 25 odorant receptor S19 [Mus musculus] (AF121976);163/280 (58%) 配列番号320 [TM1:36-58 (P)、TM2;65-86 (S)、

```
TM3:93-115 (P), TM4:134-156 (S), TM5;
   195-217 (P), TM6: 236-257 (S)]
   olfactory receptor-like protein [Homo sapiens] (L35475): 280/316
   (888)
5 配列番号322「TM1:28-50(P)、TM2:96-118(P)、
   TM3:141-163(S), TM4:176-198(S), TM5:
   207-229 (P), TM6; 239-260 (S), TM7; 273
   -294(S)
   olfactory receptor G3 [Mus musculus] (AF102535); 187/223 (83%)
10 配列番号 3 2 4 「TM1: 4-26 (P)、TM2: 54-76 (S)、
   TM3:84-106 (P), TM4:144-166 (P), TM5:
   189 - 211 (S), TM6: 214 - 235 (S)]
   odorant receptor $25 [Mus musculus] (AF121977): 180/251 (71%)
   配列番号326 [TM1:34-56(P)、TM2:97-119(P)、
   TM3:140-162(P), TM4:173-195(S), TM5:
15
   202-223 (P), TM6: 266-288 (S)]
   odorant receptor S25 [Mus musculus] (AF121977); 189/310 (60%)
   配列番号328「TM1:33-55(P)、TM2:98-120(P)、
   TM3:142-164(S), TM4:204-226(P), TM5:
   239-261 (S), TM6; 271-293 (S)]
   olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657): 158/309 (51%)
   配列番号330[TM1;19-41(P)、TM2;61-83(P)、
   TM3:95-117(P), TM4:141-163(P), TM5:
   201-223 (P), TM6: 239-260 (S), TM7: 272
```

odorant receptor [Mus musculus] (X92969) : 156/310 (50%)

20

25

-293 (S)]

配列番号332 [TM1; 1-23(S)、TM2; 33-55(P)、TM3; 83-105(S)、TM4; 118-139(P)、TM5; 166-188(P)、TM6; 226-248(P)、TM7; 260-282(S)、TM8; 292-313(S)]

- 5 HGMP07J [Homo sapiens] >gi|228481|prf||1804351C olfactory receptor HGMP07J [Homo sapiens] (X64995); 168/308 (54%) 配列番号334[TM1;33-55(P)、TM2;104-126(P)、TM3;145-167(S)、TM4;207-229(P)、TM5;243-265(P)、TM6:276-298(P)]
- 10 olfactory receptor 17 [Mus musculus] (AF106007); 181/311 (58%)
  配列番号 3 3 6 [TM1; 2 0 4 2 (P), TM2; 6 3 8 5 (P),
  TM3; 9 6 1 1 8 (P), TM4; 1 4 5 1 6 7 (S), TM5;
  2 0 3 2 2 5 (P), TM6; 2 3 8 2 5 9 (S), TM7; 2 7 2
   2 9 3 (S)]
- 15 HGMP07J [Homo sapiens] >gi|228481|prf||1804351C olfactory receptor HGMP07J [Homo sapiens] (X64995); 160/300 (53%) 配列番号338 [TM1;25-47(P)、TM2;61-83(S)、TM3;100-122(P)、TM4;144-166(P)、TM5;198-220(P)、TM6;236-258(S)、TM7;269

odorant receptor MOR18 [Mus musculus] (AB030895); 181/302 (59%) 配列番号340 [TM1; 1-23 (S)、TM2; 25-47 (P)、TM3; 59-81 (P)、TM4; 92-114 (S)、TM5; 143-165 (S)、TM6; 204-226 (P)、TM7; 237-2

odorant receptor A16 [Mus musculus] (AB030896); 170/297 (57%)

配列番号342[TM1;23-45(P)、TM2;85-107(S)、TM3;136-158(P)、TM4;171-193(P)、TM5; 196-217(P)、TM6;230-252(P)、TM7;259 -281(S)]

- 5 odorant receptor MOR18 [Mus musculus] (AB030895); 184/297 (61%) 配列番号3 4 4 [TM 1; 4-26 (P)、TM 2; 2 9-51 (P)、TM 3; 8 7-10 9 (P)、TM 4; 1 3 2-15 4 (P)、TM 5; 2 0 0-2 2 2 (P)、TM 6; 2 2 9-2 5 0 (S)]
- 10 配列番号 3 4 6 [TM1; 10-32(S)、TM2; 42-64(P)、
  TM3; 76-98(S)、TM4; 115-137(S)、TM5; 1
  56-177(S)、TM6; 216-238(S)、TM7; 254276(S)、TM8; 288-309(S)]
  olfactory receptor-like protein COR3'beta [Gallus gallus]

(L17432): 167/314 (53%)

15

- 配列番号3 4 8 [TM1; 2-23 (S)、TM2; 29-51 (S)、TM3; 67-89 (S)、TM4; 102-124 (P)、TM5; 161-183 (S)、TM6; 209-231 (S)、TM7; 237-259 (S)]
- 20 olfactory receptor [Homo sapiens] (Y10529); 193/270 (71%) 配列番号350 [TM1; 38-60 (P)、TM2; 81-103 (S)、 TM3; 111-133 (P)、TM4; 154-176 (S)、TM5; 218-240 (P)、TM6; 254-276 (P)、TM7; 288
- 25 olfactory receptor [Mus musculus domesticus] (AP073987); 183/216 (84%)

配列番号 3 5 2 [TM1; 1-23 (S)、TM2; 3 0-52 (P)、TM3; 6 4-86 (P)、TM4; 1 0 3-1 2 5 (S)、TM5; 1 44-1 6 5 (P)、TM6; 2 0 8-2 3 0 (P)、TM7; 2 4 2-2 6 4 (S)、TM8; 2 7 6-2 9 7 (S)]

- 5 odorant receptor S18 [Mus musculus] (AF121975); 219/305 (71%) 配列番号354 [TM1; 38-60 (P)、TM2; 71-93 (P)、TM3; 107-129 (S)、TM4; 152-174 (S)、TM5; 213-235 (P)、TM6; 248-270 (S)、TM7; 280-302 (S)]
- 10 odorant receptor S19 [Mus musculus] (AF121976); 163/288 (56%) 配列番号 3 5 6 [TM1; 2 8 5 0 (P)、TM2; 7 2 9 4 (S)、TM3; 1 1 2 1 3 4 (P)、TM4; 1 4 1 1 6 3 (S)、TM5; 2 2 1 2 4 3 (P)、TM6; 2 8 6 3 0 8 (P)、TM7; 3 2 6 3 4 7 (S)、TM8; 3 5 7 3 7 9 (S)]
- 15 olfactory receptor C6 [Mus musculus] (AF102523); 138/308 (44%) 配列番号358 [TM1; 29-51 (P)、TM2; 66-88 (P)、 TM3; 106-128 (S)、TM4; 132-154 (P)、TM5; 197-219 (P)、TM6; 234-255 (S)、TM7; 267
- 20 olfactory receptor C6 [Mus musculus] (AF102523); 140/310 (45%) 配列番号360 [TM1;1-23(S)、TM2;28-50(S)、TM3;64-86(P)、TM4;100-122(P)、TM5;166-188(P)、TM6;201-222(S)] olfactory receptor C6 [Mus musculus] (AF102523); 100/215 (46%)
  25 配列番号362[TM1;32-54(P)、TM2;105-127(P)、TM3:144-166(P)、TM4;185-207(S)、TM5;

2 1 0 - 2 3 1 (P), TM6; 2 4 1 - 2 6 3 (S), TM7; 2 7 2 - 2 9 4 (S)]

HsOLF1 [Homo sapiens] (U56420); 161/310 (51%)

配列番号364 [TM1;19-41(P), TM2;61-83(S)、

5 TM3; 90-112 (P), TM4; 116-138 (S), TM5; 145-167 (S), TM6; 179-201 (S), TM7; 210 -232 (P), TM8; 270-292 (S)]

HsOLF1 [Homo sapiens] (U56420); 168/307 (54%)

配列番号366[TM1:19-41(S)、TM2:60-82(S)、

10 TM3; 99-121 (S), TM4; 140-162 (P), TM5; 206-227 (P), TM6; 243-264 (S), TM7; 273 -293 (S)]

CfOLF2 [Canis familiaris] (U53680): 175/308 (56%)

配列番号368[TM1;29-51(P)、TM2;101-123(P)、

15 TM3; 144-166(S), TM4; 206-227(P), TM5; 240-262(S), TM6; 273-295(S)] olfactory receptor OR93Ch [Pan troglodytes] (AF045577); 162/313(51%)

配列番号370[TM1;23-45(P)、TM2;66-87(S)、

20 TM3; 94-116 (S), TM4; 133-155 (S), TM5; 200-222 (P), TM6; 246-268 (S), TM7; 276 -298 (S)]

CfOLF1 [Canis familiaris] (U53679); 153/299 (51%)

配列番号372[TM1;41-63(P)、TM2;102-124(S)、

25 TM3;137-159(P), TM4;207-229(P), TM5; 246-268(P), TM6;278-300(P)]

HsOLF1 [Homo sapiens] (U56420) : 173/306 (56%) 配列番号374 [TM1:7-29 (S)、TM2:32-53 (P)、 TM3:60-82 (S), TM4:100-122 (S), TM5:144-166 (P), TM6; 200-222 (P), TM7; 235-5 257 (S)1 similar to rat olfactory receptor OR18; similar to S29710 (PID:g423702) [Homo sapiens] (AC004908); 220/311 (70%) 配列番号376「TM1:1-23 (S)、TM2:28-50 (P)、 TM3:59-81 (S), TM4:95-117 (P), TM5:14 10 2-164 (P), TM6; 206-228 (P), TM7; 239-260 (P)1 similar to rat olfactory receptor OR18; similar to S29710 (PID:g423702) [Homo sapiens] (AC004908): 225/291 (77%) 配列番号378[TM1;9-31(S)、TM2:123-145(P)、 15 TM3: 148-170 (S), TM4: 192-214 (S), TM5: 236-258 (P), TM6; 295-317 (P), TM7; 334 -355 (P), TM8: 367-389 (S)] olfactory receptor OR18 - rat(S29710): 204/302 (67%) 配列番号380 [TM1; 9-31 (S)、TM2:34-56 (P). TM3:62-84 (S), TM4:97-119 (S), TM5:14 20 4-166 (S), TM6: 205-227 (P), TM7: 242-263 (P), TM8: 275-296 (P)] olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744): 173/303 (57%) 配列番号382「TM1:20-42(S)、TM2:62-84(S)、 25 TM3:95-117(S), TM4:146-168(S), TM5:

205-226 (P), TM6; 237-259 (S), TM7; 268

-290(S)1

-311 (P)1

-245(S)

10

15

20

25

odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (AB030894); 156/304 (51%) 配列番号384 [TM1; 22-44 (P)、TM2; 62-84 (S)、TM3; 98-120 (S)、TM4; 144-166 (P)、TM5; 197-219 (P)、TM6; 237-259 (S)、TM7; 269-291 (S)]

odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (AB030894); 159/304 (52%) 配列番号386 [TM1; 49-71 (P)、TM2; 77-99 (S)、 TM3; 120-142 (P)、TM4; 173-195 (S)、TM5; 221-243 (P)、TM6; 260-282 (P)、TM7; 289

MOR 3'Betal [Mus musculus] (AF133300); 188/310 (60%) 配列番号388 [TM1; 17-39 (P)、TM2; 50-72 (S)、 TM3; 82-104 (P)、TM4; 134-156 (S)、TM5; 167-189 (S)、TM6; 196-217 (P)、TM7; 224

olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657); 226/296 (76%) 配列番号 3 9 0 [TM1; 1 9 - 4 1 (P), TM2; 6 1 - 8 3 (P), TM3; 9 4 - 1 1 6 (P), TM4; 1 3 6 - 1 5 8 (P), TM5; 1 7 8 - 2 0 0 (S), TM6; 2 0 7 - 2 2 9 (P), TM7; 2 7 3 - 2 9 5 (S)]

olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657); 170/304 (55%) 配列番号 3 9 2 [TM1; 2 7 - 4 9 (P)、TM2; 6 2 - 8 4 (P)、TM3; 9 5 - 1 1 7 (P)、TM4; 1 3 5 - 1 5 7 (P)、TM5; 1 7 7 - 1 9 9 (S)、TM6; 2 0 7 - 2 2 9 (P)、TM7; 2 7 3 - 2 9 5 (S)]

PCT/IB01/01446 WO 02/16548

olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657): 164/304 (53%) 配列番号394「TM1:30-52(P)、TM2:74-96(P)、 TM3:137-157 (P), TM4:183-205 (S), TM5: 258-280 (P), TM6; 320-341 (S)] taste bud receptor protein TB 567 [Rattus norvegicus] (U50948); 235/307 (76%) 配列番号396 [TM1:24-46 (P)、TM2:56-78 (S)、 TM3:94-116 (S), TM4:129-151 (P), TM5; 207-229 (P), TM6: 241-263 (S), TM7; 272 10 - 292 (P)] olfactory receptor OR14 - rat(\$29709): 256/304 (84%) 配列番号398[TM1;28-50(P), TM2;98-120(P)、 TM3:127-149(P), TM4:203-225(P), TM5:249-271 (S), TM6: 274-295 (S)] 15 olfactory receptor OR14 - rat(\$29709); 234/299 (78%) 配列番号400[TM1;32-54(P)、TM2;57-79(P)、 TM3:92-114 (P), TM4:129-151 (P), TM5; 201-223 (P), TM6: 237-259 (S)] olfactory receptor OR14 - rat(S29709): 189/302 (62%) 配列番号402 [TM1;30-52(P)、TM2;62-84(S)、 TM3:94-116 (P), TM4:138-159 (P), TM5:203-225 (P), TM6: 238-259 (S), TM7; 272

olfactory receptor [Rattus norvegicus] (X80671); 210/305 (68%) 25 配列番号404 [TM1:26-48 (P)、TM2;94-116 (S)、 TM3; 129-151 (S), TM4; 181-203 (P), TM5;

20

-293(S)1

```
208-229 (P), TM6: 240-262 (S), TM7; 271
   -292(S)
   olfactory receptor OR14 - rat(S29709); 201/300 (67%)
   配列番号406[TM1;28-50(P)、TM2;63-85(S)、
  TM3: 93-115 (P), TM4; 130-152 (P), TM5;
5
   202-224 (P), TM6; 238-259 (P)]
   olfactory receptor [Rattus norvegicus] (X80671): 247/302 (81%)
   配列番号408 [TM1;1-21(S)、TM2;40-62(P)、
   TM3:98-120 (P), TM4;223-245 (P), TM5;
10 \quad 260 - 282 (S), TM6; 290 - 312 (S)]
   taste bud receptor protein TB 641 [Rattus norvegicus] (U50949):
   185/297 (62%)
   配列番号410[TM1:20-42(P)、TM2:200-222(P)、
   TM3; 239-261 (P), TM4; 269-290 (S), TM5:
  304-326 (P), TM6; 331-352 (P), TM7; 358
15
   -372(S)
   taste bud receptor protein TB 641 [Rattus norvegicus] (U50949):
```

170/302 (56%) 配列番号4 1 2 「TM1: 1-23 (S)、TM2: 26-48 (S)、

20 TM3; 110-132(S), TM4; 137-158(P), TM5; 170-192(P), TM6; 198-220(S)] taste bud receptor protein TB 641 [Rattus norvegicus] (U50949);

140/234 (59%)

配列番号414 [TM1;3-25(S)、TM2;30-52(P)、

 $_{25}$   $_{T\,M\,3}$ ; 6 3 - 8 5 (S),  $_{T\,M\,4}$ ; 1 8 0 - 2 0 2 (S),  $_{T\,M\,5}$ ; 2  $_{0\,5}$  - 2 2 6 (P),  $_{T\,M\,6}$ ; 2 3 9 - 2 6 1 (P),  $_{T\,M\,7}$ ; 2 6 6 -

288 (S)] taste bud receptor protein TB 641 [Rattus norvegicus] (U50949); 165/299 (55%) 配列番号416「TM1:6-28(S)、TM2:41-63(S)、 5 TM3: 102-124(P), TM4: 142-164(P), TM5: 170-192 (S), TM6: 198-220 (S)] olfactory receptor OR18 - rat(\$29710): 154/209 (73%) 配列番号418「TM1:26-48(S)、TM2:99-121(P)、 TM3:141-163(P), TM4:204-226(P), TM5:10 235-256 (P), TM6: 267-289 (S), TM7: 305 -327 (P)] odorant receptor A16 [Mus musculus] (AB030896): 164/286 (57%) 配列番号420 [TM1:33-55 (P)、TM2:70-92 (S)、 TM3:103-125(P), TM4:209-231(P), TM5:15 247-269 (S), TM6: 278-300 (S)] olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744); 159/306 (51%) 配列番号422 [TM1;6-28(S)、TM2;31-52(P)、 TM3:91-113 (P), TM4:137-159 (S), TM5:201-223 (P), TM6; 239-261 (S), TM7; 270-292 (S)] 20 olfactory receptor OR93Ch [Pan troglodytes] (AF045577): 166/305 (54%)配列番号424 [TM1:24-46(P)、TM2:99-120(P)、 TM3:137-159 (P), TM4; 204-225 (P), TM5; 25 237-258 (S), TM6: 270-291 (S)]

HsOLF1 [Homo sapiens] (U56420): 154/301 (51%)

配列番号426 [TM1;17-39(S)、TM2;72-94(S)、 TM3;134-156(P)、TM4;203-224(P)、TM5; 238-260(P)、TM6;269-291(S)]

olfactory receptor 2 [Gallus gallus] (X94742): 155/307 (50%)

5 配列番号428 [TM1; 26-48 (P)、TM2; 55-77 (S)、 TM3; 81-103 (S)、TM4; 141-163 (P)、TM5; 197-219 (P)、TM6; 238-260 (P)、TM7; 268-290 (S)]

olfactory receptor OR18 - rat(\$29710) : 193/299 (64%)

10 配列番号430[TM1;35-57(S)、TM2;96-118(S)、 TM3;130-152(P)、TM4;156-178(S)、TM5; 193-215(P)、TM6;239-261(P)、TM7;266 -288(S)、TM8;294-315(S)]

olfactory receptor OR18 - rat(\$29710); 213/304 (70%)

- 15 配列番号 4 3 2 [TM1; 10-32(S)、TM2; 63-85(P)、TM3; 101-123(S)、TM4; 158-180(P)、TM5; 194-216(P)、TM6; 229-249(S)] olfactory receptor [Rattus norvegicus] (AF010293); 198/263(75%) 配列番号 4 3 4 [TM1; 16-38(P)、TM2; 56-78(S)、20 TM3; 86-108(P)、TM4; 139-161(P)、TM5;
  - 197-219 (P), TM6; 238-260 (S), TM7; 270 -291 (S)]

olfactory protein [Rattus norvegicus] (M64378); 142/294 (48%) 配列番号436[TM1;8-30(P)、TM2;60-82(S)、

25 TM3; 93-115 (P), TM4; 139-161 (P), TM5; 203-225 (P), TM6; 268-290 (S)]

olfactory receptor C6 [Mus musculus] (AF102523); 149/312 (47%) 配列番号 4 3 8 [TM1; 21-43 (P)、TM2; 89-111 (S)、 TM3:132-154 (S), TM4:199-221 (P), TM5:239-260 (S), TM6: 269-291 (S)] olfactory receptor 2 [Gallus gallus] (X94742): 148/304 (48%) 配列番号440「TM1:34-56(P)、TM2;62-84(P)、 TM3:88-110 (S), TM4:206-228 (P), TM5: 238-260 (P), TM6: 270-291 (S)] olfactory receptor 2 [Gallus gallus] (X94742); 158/307 (51%) 10 配列番号 4 4 2 「TM1: 23-45 (S)、TM2: 76-98 (S)、 TM3:134-156 (S), TM4:199-221 (P), TM5; 240-261 (S), TM6: 270-291 (P) olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744): 171/301 (56%) 配列番号444 [TM1;3-25(S)、TM2;37-59(S)、 15 TM3: 78-100 (P), TM4; 147-169 (P), TM5; 184 - 206 (P), TM6: 214 - 235 (S)] olfactory receptor OR93Ch [Pan troglodytes] (AF045577): 134/245 (54%) 配列番号446「TM1:8-30(P)、TM2:33-54(P)、 TM3: 95-117 (S), TM4; 126-148 (P), TM5; 20 208-230 (P), TM6: 271-293 (S)] olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744); 149/304 (49%) 配列番号448「TM1:57-79(P)、TM2:96-118(S)、 TM3:131-153(S), TM4:205-227(S), TM5:25 237-259 (P), TM6: 274-295 (S)1 taste bud receptor protein TB 641 [Rattus norvegicus] (U50949);

173/298 (58%) 配列番号450[TM1;19-41(P)、TM2;62-84(P)、 TM3:95-117(P), TM4:141-163(P), TM5;202-224 (P), TM6: 240-261 (P), TM7: 2725 - 294(S)olfactory receptor C6 [Mus musculus] (AF102523): 152/300 (50%) 配列番号452「TM1:31-53(P)、TM2:95-117(P)、 TM3:125-147(P), TM4:180-202(S), TM5:208-229 (P), TM6: 238-260 (S), TM7: 272 -294 (P)1 10 olfactory receptor [Rattus norvegicus] (X80671): 193/301 (64%) 配列番号 4 5 4 [TM1; 2-24 (S), TM2; 29-51 (S), TM3:59-81 (S), TM4:107-129 (S), TM5:169-190 (P), TM6: 201-223 (P)] 15 odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (AB030894): 156/269 (57%) 配列番号456「TM1:1-21(S)、TM2:40-62(P)、 TM3: 98-120 (P), TM4: 223-245 (P), TM5: 259-281 (S), TM6: 298-320 (P)1 taste bud receptor protein TB 641 [Rattus norvegicus] (U50949) : 154/249 (61%) 20 配列番号458「TM1:25-47 (P)、TM2:55-77 (S)、 TM3: 97-119 (S), TM4: 140-162 (S), TM5; 200-222 (P), TM6: 236-258 (S)]

olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744); 153/303 (50%)
25 配列番号 4 6 0 [TM1; 1-17 (S), TM2; 2 7-49 (S),
TM3; 6 7-8 9 (P), TM4: 102-124 (P), TM5; 1

74-196 (S), TM6: 208-230 (P), TM7: 238-260 (S)1 olfactory receptor [Homo sapiens] (Y10529); 185/261 (70%) 配列番号462 [TM1;1-20 (S)、TM2;57-79 (P)、 TM3:89-111 (S), TM4:122-144 (P), TM5:156-178 (P), TM6: 224-246 (P)1 olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744): 122/229 (53%) 配列番号464「TM1:32-54(S)、TM2:92-114(P)、 TM3:140-162 (S), TM4:197-219 (S), TM5:238-260 (S), TM6; 272-293 (P)] 10 olfactory receptor 0R93Gib [Hylobates lar] (AF045580):160/309 (51%) 配列番号466 [TM1:1-23 (S)、TM2:33-55 (S)、 TM3;69-91 (P), TM4;150-171 (P), TM5;1 82-204 (P), TM6: 211-233 (S)] 15 HsOLF1 [Homo sapiens] (U56420): 147/247 (59%) 配列番号468[TM1;26-48(P)、TM2;94-116(P)、 TM3:136-158(P), TM4:180-202(S), TM5:

20 olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744); 170/307 (55%) 配列番号 4 7 0 [TM1; 7-29 (P)、TM2; 3 5-57 (S)、TM3; 7 0-92 (S)、TM4; 1 8 4-2 0 5 (P)、TM5; 2 1 3-2 3 5 (S)、TM6; 2 4 7-2 6 8 (P))] olfactory receptor 0R93Gib [Hylobates lar] (AF045580); 151/283 (53%) 25 配列番号 4 7 2 [TM1; 19-41 (P)、TM2; 5 6-78 (S)、TM3; 1 0 4-12 6 (P)、TM4; 1 4 4-1 6 6 (P)、TM5;

-292(P)

209 - 231 (P), TM6; 238 - 260 (S), TM7; 271

```
203-224 (P), TM6: 237-259 (P), TM7; 269
   -291(P)
   odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (AB030894); 160/306 (52%)
   配列番号474「TM1:27-49(P)、TM2:142-164(S)、
  TM3: 172-193 (S), TM4: 205-226 (P), TM5:
5
   242-264 (P), TM6; 268-290 (S)1
   odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (AB030894): 170/308 (55%)
   配列番号476「TM1:37-59(P)、TM2:108-130(S)、
   TM3:153-175 (P), TM4:188-210 (P), TM5;
  214-235 (P), TM6: 251-273 (P), TM7: 278
10
   -300(S)
   odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (AB030894); 168/297 (56%)
   配列番号478「TM1:29-51 (P)、TM2:58-80 (S)、
   TM3:141-163(P), TM4:177-199(P), TM5;
15
  205-226 (P), TM6; 239-261 (P), TM7; 271
   -293(S)1
   odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (AB030894): 159/300 (53%)
   配列番号480[TM1;30-52(P)、TM2;95-117(S)、
   TM3:149-171(S), TM4:197-219(P), TM5:
   241-263 (P), TM6; 268-290 (P)]
20
   similar to rat olfactory receptor OR18; similar to $29710
   (PID:g423702) [Homo sapiens] (AC004908); 167/312 (53%)
   配列番号482[TM1;23-45(P)、TM2;58-80(S)、
   TM3:96-118 (S), TM4:141-163 (S), TM5:
   200-222 (P), TM6; 245-267 (S), TM7; 270
25
```

-292(S)

CfOLF1 [Canis familiaris] (U53679); 149/310 (48%) 配列番号484 [TM1; 29-50 (P)、TM2; 60-82 (S)、 TM3; 95-117 (P)、TM4; 134-156 (S)、TM5; 203-225 (P)、TM6; 238-259 (S)、TM7; 274

olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657); 144/307 (46%) 配列番号486 [TM1; 26-48(S)、TM2; 88-110(P)、 TM3; 136-158(S)、TM4; 194-216(P)、TM5; 231-253(P)、TM6; 259-281(S)]

10 similar to rat olfactory receptor OR18; similar to S29710 (PID:g423702) [Homo sapiens] (AC004908);177/296 (59%) 配列番号488 [TM1;30-52(P),TM2;70-92(S),TM3;106-128(S),TM4;146-168(P),TM5;196-218(P),TM6;239-261(S),TM7;270

odorant receptor S46 [Mus musculus] (AF121979);188/304 (61%) 配列番号490 [TM1;25-47(P)、TM2;53-75(S)、 TM3;150-172(S)、TM4;199-221(P)、TM5; 235-257(P)、TM6;269-291(S)]

- 20 odorant receptor MORI8 [Mus musculus] (AB030895); 193/301 (64%) 配列番号492 [TM1;6-28(S)、TM2;30-51(S)、TM3;105-127(P)、TM4;138-160(P)、TM5;169-191(S)、TM6;199-221(P)、TM7;235-257(P)、TM8;266-288(S)]
- 25 odorant receptor A16 [Mus musculus] (AB030896);184/302 (60%) 配列番号494 [TM1;24-46 (P)、TM2;57-79 (S)、

TM3; 108-130(S), TM4; 145-167(S), TM5; 177-199(S), TM6; 209-231(P), TM7; 239-261(S), TM8; 270-292(P)]

odorant receptor S1 [Mus musculus] (AF121972); 129/297 (43%)

配列番号496[TM1;74-96(P)、TM2;126-148(S)、 TM3;169-191(P)、TM4;206-228(P)、TM5; 234-255(P)、TM6;266-288(P)、TM7;297 -319(P)]

olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657); 130/305 (42%)

10 配列番号 4 9 8 [TM1; 48-70(P)、TM2; 73-95(S)、
TM3; 9 9-121(S)、TM4; 130-151(S)、TM5;
162-184(P)、TM6; 222-244(P)、TM7; 254
-275(P)、TM8; 284-306(S)]

chick olfactory receptor 7 [Gallus gallus] (279586); 130/303 (42%) 配列番号500 [TM1;8-30(P)、TM2;34-56(P)、

15

TM3;82-104(S), TM4;140-162(P), TM5; 202-224(P), TM6;240-261(P), TM7;269 -291(S)]

odorant receptor S1 [Mus musculus] (AF121972); 143/307 (46%)

20 配列番号 5 0 2 [TM1; 1-23 (S)、TM2; 42-64 (S)、
TM3; 84-106 (P)、TM4; 148-169 (P)、TM5;
184-205 (S)、TM6; 213-235 (S)]
olfactory receptor E6 [Mus musculus] (AF102528); 155/223 (69%)
配列番号 5 0 4 [TM1: 2-24 (S)、TM2; 40-62 (S)、

25 TM3; 80-102 (P), TM4; 144-166 (P), TM5; 181-202 (S), TM6: 214-235 (S)]

olfactory receptor [Rattus norvegicus] (X80671); 127/243 (52%) 配列番号506 [TM1; 1-23 (P)、TM2; 27-49 (P)、TM3; 65-87 (S)、TM4; 89-111 (P)、TM5; 156-178 (P)、TM6; 194-215 (P)、TM7; 227-2549 (S)]

olfactory receptor [Gorilla gorilla] (AF101764); 93/214 (43%) 配列番号 5 0 8 [TM1; 11-33 (P)、TM2; 49-71 (S)、TM3; 8 0-1 0 2 (S)、TM4; 128-150 (S)、TM5; 193-215 (P)、TM6; 225-247 (P)、TM7; 254

olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657); 128/290 (44%) 配列番号 5 1 0 [TM1; 18-40 (P), TM2; 5 6-78 (P), TM3; 9 1-113 (S), TM4; 125-147 (S), TM5; 200-222 (P), TM6; 242-264 (S), TM7; 269

olfactory receptor-like protein [Rattus norvegicus] (AF029357);

配列番号512 [TM1;25-47(P)、TM2;55-77(S)、TM3;93-115(P)、TM4;124-146(S)、TM5;206-228(P)、TM6;237-259(P)、TM7;270-291(S)]

20

olfactory receptor [Gorilla gorilla] (AF101764); 125/302 (41%) 配列番号 5 1 4 [TM1; 8-30 (S)、TM2; 3 2-51 (P)、 TM3; 6 3-85 (S)、TM4; 9 4-116 (S)、TM5; 1 4 25 1-163 (P)、TM6; 201-223 (P)、TM7; 244-2 66 (S)、TM8; 272-293 (S)]

olfactory receptor-like protein [Rattus norvegicus] (AF029357): 131/297 (44%) 配列番号516 [TM1:26-48 (P)、TM2:53-75 (S)、 TM3:96-118 (S), TM4:135-157 (P), TM5:5 198-220 (P), TM6: 241-263 (S), TM7; 270 -291(S)gustatory receptor 43 [Rattus norvegicus] (ABO38167); 265/311 (85%) 配列番号518「TM1:31-52(P)、TM2:62-84(S)、 TM3:99-121(P), TM4:144-166(S), TM5;10 202-224 (P), TM6: 236-258 (P), TM7: 271 -292(S)d180119.7 (olfactory receptor-like protein (hs6M1-3)) [Homo sapiens (AL022727): 174/304 (57%) 配列番号520[TM1;8-30(P)、TM2;79-101(P)、 15 TM3:128-150 (S), TM4:186-208 (P), TM5:226-247 (S), TM6: 257-277 (S)] gustatory receptor 43 [Rattus norvegicus] (ABO38167); 169/283 (59%) 配列番号522 [TM1:32-54(P)、TM2:56-78(S)、 TM3:91-113 (S), TM4:142-164 (S), TM5:205-227 (P), TM6: 238-260 (S), TM7: 27220 -294(S)1olfactory protein [Rattus norvegicus] (M64377): 161/303 (53%) 配列番号 5 2 4 「TM1:1-22 (S)、TM2:29-51 (S)、 TM3:101-123(P), TM4:172-194(P), TM5; 25 213-235 (S), TM6: 239-261 (S)] olfactory protein [Rattus norvegicus] (M64392): 165/268 (61%)

配列番号 5 2 6 「TM1:28-50 (P)、TM2:61-83 (S)、 TM3:103-125(P), TM4:140-162(P), TM5:202-224 (P), TM6: 237-259 (P)1 olfactory protein [Rattus norvegicus] (M64377): 161/305 (52%) 配列番号528[TM1;27-49(P)、TM2;63-85(S)、 5 TM3:91-113 (S), TM4:141-163 (S), TM5:177-199 (S), TM6; 206-228 (P), TM7; 240 -262 (S), TM8; 270-292 (S)] olfactory receptor [Pan troglodytes] (AF101741): 195/307 (63%) 10 配列番号530 [TM1:2-24(S)、TM2:31-53(S)、 TM3:65-87 (S), TM4:109-131 (S), TM5:169-191 (P), TM6: 209-226 (S)] olfactory receptor [Mus musculus] (AJ251154): 190/285 (66%) 配列番号 5 3 2 「TM1: 3 3-5 5 (P)、TM2: 98-120 (S)、 15 TM3: 132-154 (S), TM4: 175-197 (S), TM5: 205-227 (P), TM6: 237-258 (P), TM7: 278 -299(S)olfactory factor OR37 - rat(\$29711): 244/304 (80%) 配列番号 5 3 4 「TM1:2-24 (S)、TM2:31-53 (S)、 20 TM3:65-87 (S), TM4:109-131 (S), TM5:171-193 (P), TM6; 208-226 (P)] olfactory receptor [Mus musculus] (AJ251154): 197/285 (69%) 配列番号 5 3 6 [TM1:1-23 (S)、TM2:57-79 (P)、 TM3; 128-150(S), TM4; 169-191(S), TM5; 25 206-228 (P), TM6: 237-259 (P), TM7: 267

-288 (P), TM8: 305-327 (S)]

olfactory factor OR37 - rat(S29711) : 259/304 (85%) 配列番号538 [TM1;8-30(P)、TM2;56-78(S)、 TM3; 81-103 (S), TM4; 107-129 (S), TM5; 148-170 (P), TM6; 177-199 (P), TM7; 203 5 - 225 (P)olfactory receptor [Mus musculus] (AJ251154): 166/283 (58%) 配列番号540[TM1;24-46(P)、TM2;62-84(S)、 TM3:101-123(S), TM4:137-159(S), TM5:171-193 (S), TM6; 207-229 (P), TM7; 237 10 -258 (P), TM8: 274-296 (S)] olfactory receptor [Mus musculus] (AJ251154): 219/319 (68%) 配列番号542[TM1;43-65(P),TM2;117-139(S)、 TM3:152-174(P), TM4:214-236(P), TM5:253-274 (S), TM6: 286-306 (S)] 15 olfactory protein [Rattus norvegicus] (M64377); 174/311 (55%) 配列番号 5 4 4 「TM1:39-61(P)、TM2:116-138(P)、 TM3: 152-174 (P), TM4: 214-236 (P), TM5: 253 - 274 (P), TM6: 284 - 306 (S)] olfactory receptor [Homo sapiens] (AJ003147): 171/308 (55%) 配列番号546[TM1;33-55(P)、TM2;68-90(P)、 20 TM3:100-122(S), TM4:143-165(S), TM5:2.08 - 2.30 (P), TM6: 2.44 - 2.66 (S), TM7: 2.79-298(S)

HGMP07J [Homo sapiens] >gi|228481|prf||1804351C olfactory receptor HGMP07J [Homo sapiens] (X64995); 143/297 (48%) 配列番号 5 4 8 [TM1; 17-39 (P)、TM2; 70-92 (S)、

25

TM3: 98-120 (P), TM4: 145-167 (P), TM5; 202-224 (P), TM6; 238-259 (S)] olfactory receptor 0R93Gib [Hylobates lar] (AF045580):149/309 (48%) 配列番号550 [TM1:1-19 (S)、TM2:27-49 (P)、 TM3:103-125(S), TM4:139-161(P), TM5:201-223 (P), TM6: 237-258 (S)] olfactory factor 0R37 - rat(S29711): 148/305 (48%) 配列番号552「TM1:33-54(P)、TM2:60-82(P)、 TM3:95-117 (P), TM4:133-155 (S), TM5; 10 202-224 (P), TM6: 239-261 (P), TM7: 273 -294(S)olfactory receptor E3 [Mus musculus] (AF102527): 159/223 (71%) 配列番号554「TM1:19-41(S)、TM2:49-71(P)、 TM3:81-103(S), TM4:121-143(P), TM5: 163-185 (S), TM6: 216-238 (P), TM7: 260 15 -282 (S), TM8: 294-314 (S)] olfactory receptor E3 [Mus musculus] (AF102527); 168/223 (75%) 配列番号556 [TM1:33-55 (P)、TM2:65-87 (P)、 TM3:101-123(S), TM4:149-171(P), TM5: 208-230 (P), TM6: 242-264 (P), TM7: 277 20 -298 (S), TM8: 320-342 (P)] olfactory receptor B3 [Mus musculus] (AF102527): 128/223 (57%) 配列番号558 [TM1;4-26 (S)、TM2;34-56 (S)、 TM3:62-84 (S), TM4:165-187 (P), TM5:225 0.4 - 2.26 (P), TM6: 2.35 - 2.57 (S)] olfactory receptor E3 [Mus musculus] (AF102527); 147/223 (65%)

配列番号 5 6 0 [TM1; 25-47(P)、TM2; 57-79(S)、TM3; 93-115(P)、TM4; 134-156(S)、TM5; 201-223(S)、TM6; 234-256(S)、TM7; 269-291(S)]

- 5 olfactory receptor [Gorilla gorilla] (AF101764); 128/301 (42%) 配列番号562[TM1;34-55(P)、TM2;101-123(S)、 TM3;144-166(S)、TM4;208-230(P)、TM5; 244-266(P)、TM6;275-297(S)]
- 10 配列番号 5 6 4 [TM1; 3 5 5 7 (P)、TM2; 9 5 1 1 7 (S)、
  TM3; 1 4 2 1 6 4 (P)、TM4; 1 7 0 1 9 2 (S)、TM5;
  2 0 7 2 2 9 (P)、TM6; 2 3 8 2 6 0 (P)]
  olfactory receptor [Mus musculus] (AJ251155); 256/312 (82%)
  - 配列番号 5 6 6 [TM1; 19-41(P)、TM2; 61-83(P)、
- 15 TM3; 95-117 (S), TM4; 141-163 (S), TM5;
  201-223 (P), TM6; 239-260 (S)]
  HGMP07J [Homo sapiens] >gi|228481|prf||1804351C olfactory receptor
  HGMP07J [Homo sapiens] (X64995); 157/309 (50%)
- 配列番号 5 6 8 [TM1; 2 4 4 6 (P)、TM2; 5 7 7 9 (S)、
  20 TM3; 9 2 1 1 4 (S)、TM4; 1 4 1 1 6 3 (P)、TM5; 2 0 2 2 2 4 (P)、TM6; 2 3 9 2 6 1 (S)、TM7; 2 6 8 2 9 0 (S)]
  - olfactory protein [Rattus norvegicus] (M64378); 208/304 (68%) 配列器导5 7 0 「TM1:6 3-85(P)、TM2;98-120(S)、
- 25 TM3;145-167(S), TM4;179-201(S), TM5; 243-265(P), TM6;281-302(S)]

olfactory receptor [Mus musculus] (M84005); 191/305 (62%) 配列番号572 [TM1; 13-35 (S)、TM2; 59-81 (S)、 TM3; 102-124 (S)、TM4; 166-188 (P)、TM5; 201-223 (S)、TM6; 237-257 (S)]

- OL1 receptor [Rattus norvegicus] (L34074); 120/270 (44%) 配列番号 5 7 4 [TM1; 15-37 (S)、TM2; 52-74 (S)、 TM3; 9 9-121 (S)、TM4; 162-184 (P)、TM5; 195-216 (S)、TM6; 227-249 (S)、TM7; 252
- 10 olfactory receptor G7 [Mus musculus] (AF102537); 133/223 (59%) 配列番号 5 7 6 [TM1; 19-41 (P)、TM2; 5 7-79 (S)、TM3; 9 4-116 (S)、TM4; 139-161 (S)、TM5; 202-224 (P)、TM6; 240-260 (S)、TM7; 276-298 (S)]
- 15 olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657); 135/301 (44%) 配列番号 5 7 8 [TM1; 28-50 (P)、TM2; 62-84 (S)、TM3; 98-120 (P)、TM4; 144-166 (P)、TM5; 209-231 (S)、TM6; 242-264 (P)] olfactory protein [Rattus norvegicus] (M64377): 175/309 (56%)
- 20 配列番号 5 8 0 [TM1; 1-23 (S)、TM2; 5 1-73 (P)、 TM3; 1 1 9-141 (S)、TM4; 166-187 (S)、TM5; 204-226 (S)、TM6; 235-257 (P)、TM7; 272-294 (S)]
  - CfOLF2 [Canis familiaris] (U53680); 168/293 (57%)
- 25 配列番号 5 8 2 [TM1; 3 2-5 4 (P)、TM2; 9 4-116 (S)、 TM3: 145-167 (P)、TM4; 200-222 (P)、TM5;

246-268 (S), TM6; 270-292 (S)] olfactory receptor [Pan troglodytes] (AF101741); 184/307 (59%) 配列番号584「TM1:55-77(P)、TM2:91-113(S)、 TM3:124-146 (P), TM4:172-194 (S), TM5:5 209-231 (P), TM6: 238-260 (P), TM7: 265 -287 (P), TM8: 298-320 (S)] olfactory receptor [Mus musculus] (AJ251155): 179/306 (58%) 配列番号586「TM1:27-49(P)、TM2:87-109(P)、 TM3:126-148 (S), TM4:153-175 (S), TM5; 10 202-224 (P), TM6: 239-260 (S), TM7: 272-294(S)olfactory receptor [Rattus norvegicus] (X80671): 151/300 (50%) 配列番号588「TM1:28-50(P)、TM2:98-120(P)、 TM3:140-162(P), TM4:206-227(P), TM5: 15 240-262 (S), TM6: 271-293 (S)] olfactory receptor OR93Ch [Pan troglodytes] (AF045577): 161/304 (52%)配列番号590「TM1:11-33(S)、TM2:52-73(S)、 TM3: 98-120 (P), TM4: 135-157 (S), TM5: 163-184 (P), TM6: 225-247 (S)] 20 HGMP07J [Homo sapiens] >gi|228481|prf||1804351C olfactory receptor HGMP07J [Homo sapiens] (X64995): 119/261 (45%) 配列番号592「TM1:1-23(P)、TM2:42-64(S)、 TM3; 76-98 (S), TM4; 107-129 (P), TM5; 1 25 37-158 (S), TM6: 176-198 (S)]

olfactory receptor [Mus musculus] (AJ251154): 188/216 (87%)

PCT/IB01/01446 WO 02/16548

配列番号 5 9 4 「TM1:11-33 (P)、TM2:47-69 (S)、 TM3; 94-116 (P), TM4; 140-162 (P), TM5; 168-189 (S), TM6:195-208 (S)] similar to mouse olfactory receptor 13; similar to P34984 (PID:g464305) [Homo sapiens] (AC005587); 126/208 (60%) 配列番号596「TM1:17-39(P)、TM2:84-106(P)、 TM3:126-147(S), TM4:149-171(S), TM5: 201-223 (S), TM6; 258-280 (P), TM7; 298 -320 (S), TM8: 330-352 (S)] 10 olfactory receptor [Mus musculus] (M84005): 182/305 (59%) 配列番号598 [TM1:16-38 (P)、TM2:94-116 (S)、 TM3:140-162(P), TM4:171-193(S), TM5:200-222 (P), TM6; 239-261 (S)] similar to mouse olfactory receptor 13: similar to P34984 (PID:g464305) [Homo sapiens] (AC005587): 183/251 (72%) 配列番号600[TM1;32-54(P)、TM2;95-117(P)、

TM3:139-161(S), TM4:196-218(P), TM5; 242-264 (S), TM6; 276-298 (S)] HsOLF3 [Homo sapiens] (U56421); 135/305 (44%) 配列番号602[TM1;19-41(P)、TM2;61-83(P)、 20

15

TM3; 94-116 (S), TM4; 148-170 (P), TM5; 180-202 (S), TM6: 211-233 (P), TM7: 241-262 (S), TM8: 273-294 (S)] R30385 1 [Homo sapiens] (AC004510) : 293/313 (93%)

配列番号604「TM1:73-95(S)、TM2:146-168(S)、 25 TM3:191-213 (S), TM4:245-267 (P), TM5:

291-312 (P), TM6: 324-344 (S)] olfactory receptor 4 [Gallus gallus] (X94744); 169/310 (54%) 配列番号606「TM1:1-21(S)、TM2:45-67(P)、 TM3; 73-95 (S), TM4; 106-128 (S), TM5; 1 5 61-183 (P), TM6:223-245 (P), TM7:258-280 (S), TM8: 290-311 (S)] odorant receptor S1 [Mus musculus] (AF121972): 215/315 (68%) 配列番号608「TM1:41-63(P)、TM2:71-93(S)、 TM3:105-127 (P), TM4:149-171 (P), TM5: 216-238 (P), TM6; 249-271 (P), TM7; 279 10 -301(S)odorant receptor S1 [Mus musculus] (AF121972): 278/317 (87%) 配列番号610「TM1:29-50(P)、TM2:59-81(P)、 TM3:96-118 (S), TM4:144-166 (P), TM5; 203-224 (P), TM6; 240-262 (P), TM7; 269 15 -291(S)odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (AB030894); 167/308 (54%) 配列番号 6 1 2 「TM1:56-78(S)、TM2:97-119(S)、 TM3:136-158(P), TM4:184-206(P), TM5:239-261 (P), TM6; 278-299 (S), TM7; 310 20 -331(S)odorant receptor S1 [Mus musculus] (AF121972): 195/293 (66%) 配列番号 6 1 4 「TM1: 2 6 - 4 8 (P)、TM2: 6 0 - 8 2 (S)、 TM3:93-115 (S), TM4:141-163 (P), TM5:25 206-228 (P), TM6: 238-259 (S), TM7; 268

-290(S)1

olfactory receptor C6 [Mus musculus] (AF102523); 148/299 (49%) 配列番号616 [TM1; 19-41 (S)、TM2; 62-84 (S)、 TM3; 100-122(S)、TM4; 140-162(P)、TM5; 202-224(P)、TM6; 242-264(S)]

- 5 BC62940\_2 [Homo sapiens] (AC004659); 214/310 (69%) 配列番号618 [TM1; 33-55 (P)、TM2; 64-86 (S)、 TM3; 100-122(S)、TM4; 137-159 (P)、TM5; 207-229 (P)、TM6; 245-267 (P)、TM7; 273
- 10 taste bud receptor protein TB 641 [Rattus norvegicus] (U50949); 270/310 (87%)

配列番号620 [TM1; 3-25 (P)、TM2; 30-51 (S)、 TM3; 53-74 (S)、TM4; 81-95 (S)、TM5; 101 -122 (S)、TM6; 144-166 (P)、TM7; 183-20 15 5 (P)、TM8; 214-235 (S)]

olfactory receptor [Callithrix jacchus] (AF127882); 200/216 (92%) 配列番号622 [TM1; 3-25 (P)、TM2; 30-51 (P)、TM3; 54-75 (S)、TM4; 78-96 (S)、TM5; 102-123 (S)、TM6; 144-166 (P)、TM7; 183-205 (P)、TM8: 214-235 (S)]

20

olfactory receptor [Eulemur rubriventer] (AF127861); 200/216 (92%) 配列番号624 [TM1; 16-38 (P), TM2; 94-116 (S), TM3; 140-162 (P), TM4; 171-193 (S), TM5; 200-222 (P), TM6: 239-260 (P)]

25 similar to mouse olfactory receptor 13; similar to P34984

(PID: g464305) [Homo sapiens] (AC005587): 217/307 (70%)

配列番号626「TM1:1-23(P)、TM2:52-74(P)、 TM3:120-142(S), TM4;168-190(P), TM5; 230-251 (P), TM6: 262-284 (P)] odorant receptor MOR18 [Mus musculus] (AB030895): 158/299 (52%) 5 配列番号628「TM1:27-49(P)、TM2:62-84(S)、 TM3: 98-120 (S), TM4: 145-167 (P), TM5; 205-226 (P), TM6; 237-259 (P)] odorant receptor MOR18 [Mus musculus] (AB030895): 149/293 (50%) 配列番号630[TM1:39-61(P)、TM2;80-102(S)、 TM3:115-137(P), TM4:160-182(P), TM5:10 190-212 (S), TM6: 225-246 (P), TM7: 261-283 (P), TM8: 288-310 (P)] similar to rat olfactory receptor OR18; similar to S29710 (PID:g423702) [Homo sapiens] (AC004908): 164/302 (54%) 配列番号632「TM1:31-53(P)、TM2:62-84(S)、 15 TM3:101-123(S), TM4:133-155(S), TM5:164-186 (S), TM6: 200-222 (P), TM7: 238-260 (P), TM8: 268-290 (S)odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (AB030894); 164/307 (53%) 配列番号 6 3 4 [TM1; 27-49 (P)、TM2; 92-114 (P)、 20 TM3:133-155(P), TM4:200-222(P), TM5:237 - 258 (S), TM6; 266 - 288 (S)] odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (AB030894); 262/306 (85%) 配列番号636 [TM1:5-27 (P)、TM2:33-55 (S)、 25 TM3:59-81 (S), TM4:83-105 (S), TM5:11

4-136 (S), TM6; 144-166 (P), TM7; 180-2

```
0.1 \text{ (S)}. TM8: 2.14 - 2.36 \text{ (S)}
   taste bud receptor protein TB 641 [Rattus norvegicus] (U50949);
   189/244 (77%)
   配列番号638「TM1:7-29(S)、TM2:67-89(S)、
  TM3:102-124(P), TM4:166-188(S), TM5:
   209-231 (P), TM6; 237-259 (S)]
   BC319430 5 [Homo sapiens] (AC006271): 183/260 (70%)
   配列番号640「TM1:20-42(S)、TM2:46-67(S)、
   TM3;72-94 (S), TM4;115-137 (S), TM5;1
10 60-182 (P), TM6: 218-240 (P), TM7: 256-
   278 (S), TM8: 292-314 (S)]
   odorant receptor S1 [Mus musculus] (AF121972): 191/314 (60%)
   配列番号642「TM1:2-24(S)、TM2:48-70(P)、
   TM3:116-138 (S), TM4:162-184 (P), TM5:
  188-210 (S), TM6: 222-244 (S), TM7: 263
15
   -285 (S), TM8: 325-345 (P)]
   OLF4 [Homo sapiens] (ACO02988): 200/302 (66%)
   配列番号644「TM1:25-47(P)、TM2:58-80(S)、
   TM3:100-122(P), TM4:142-164(P), TM5;
   193-215 (P), TM6; 241-262 (S), TM7; 272
20
   -293(S)
   BC85395_3 [Homo sapiens] (AC005255); 201/302 (66%)
   配列番号646[TM1;19-41(S)、TM2;95-117(P)、
   TM3:143-165(P), TM4:170-192(S), TM5:
  200-222 (S), TM6; 241-263 (S)]
25
   BC85395 3 [Homo sapiens] (AC005255): 186/298 (62%)
```

配列番号648 [TM1;27-49(P)、TM2;60-82(S)、TM3;100-122(P)、TM4;143-165(P)、TM5; 210-232(P)、TM6;243-265(S)] olfactory receptor [Papio hamadryas] (AF127819);204/216 (94%)

6 配列番号650[TM1;34-56(P)、TM2;62-84(S)、 TM3;98-120(P)、TM4;124-146(S)、TM5; 202-224(P)、TM6;237-259(S)、TM7;270 -292(S)]

olfactory protein [Rattus norvegicus] (M64386); 177/308 (57%)

配列番号652[TM1;41-63(S)、TM2;82-104(S)、
TM3;113-134(S)、TM4;144-166(P)、TM5;
181-203(P)、TM6;210-232(S)]

HCMP07J [Homo sapiens] >gi|22848||prf||1804351C olfactory receptor
HCMP07J [Homo sapiens] (X64995); 124/248 (50%)

15 配列番号654 [TM1;12-34(P)、TM2;45-67(S)、TM3;101-123(S)、TM4;144-166(S)、TM5;197-219(P)、TM6;240-261(S)、TM7;272-293(S)]

HGMP07J [Homo sapiens] >gi|228481|prf||1804351C olfactory receptor 20 HGMP07J [Homo sapiens] (X64995); 165/308 (53%)

配列番号656[TM1;28-50(P),TM2;94-116(S),TM3;139-161(S),TM4;203-225(P),TM5;
239-260(P),TM6;271-293(S)]
olfactory receptor P2 [Mus musculus] (AF247657);155/308(50%)

25 配列番号658[TM1;51-73(P)、TM2;83-105(P)、 TM3;156-178(P)、TM4;202-224(P)、TM5;

2 2 9 - 2 5 0 (P), TM6; 2 6 5 - 2 8 7 (P), TM7; 2 9 2 - 3 1 4 (P)

odorant receptor MOR83 [Mus musculus] (ABO30894); 174/304 (57%) 配列番号660 [TM1:1-23(S), TM2:50-72(P),

- 5 TM3; 81-103 (S), TM4; 113-135 (P), TM5; 160-182 (S), TM6; 222-244 (P), TM7; 258 -280 (S), TM8; 292-314 (S)]
  - olfactory receptor [Gorilla gorilla] (AF101764); 135/306 (44%) 配列番号6.6.2 [TM.1:23-45 (P)、TM.2:60-82 (S)、
- 10 TM3; 98-120 (S), TM4; 139-161 (P), TM5; 203-225 (P), TM6; 237-259 (S), TM7; 271 -292 (S)]
  - olfactory receptor, family 12, subfamily D, member 2(NP\_039224); 205/306 (66%)
- 15 配列番号 6 6 4 [TM1; 7-29(S)、TM2; 33-55(S)、 TM3; 95-117(P)、TM4; 141-163(S)、TM5; 204-226(P)、TM6; 240-262(P)、TM7; 272 -293(S)]
  - olfactory receptor [Mus musculus] (AJ251155); 157/309 (50%)
- 20 配列番号666 [TM1;18-40(P)、TM2;55-77(S)、 TM3;111-133(P)、TM4;142-164(P)、TM5; 195-217(P)、TM6;246-268(P)、TM7;284 -305(S)]
  - candidate taste receptor T2R7(AF227133); 95/303 (31%)
- 25 配列番号668 [TM1;8-30(P)、TM2;45-67(S)、 TM3;97-119(S)、TM4;128-150(P)、TM5;

180-202 (P), TM6: 228-250 (P), TM7: 252 -273 (S), TM8: 276-298 (S)] candidate taste receptor T2R13(AF227137): 140/307 (45%) 配列番号670 [TM1:7-29 (P)、TM2:48-70 (S)、 TM3:99-120 (S), TM4:129-151 (P), TM5:178-200 (P), TM6: 227-249 (P)1 candidate taste receptor T2R13(AF227137); 136/306 (44%) 配列番号672「TM1:10-32(P)、TM2:42-64(P)、 TM3:93-115 (S), TM4:126-148 (P), TM5:182 - 204 (P), TM6: 235 - 257 (P)] 10 candidate taste receptor T2R7(AF227133): 131/311 (42%) 配列番号674[TM1;19-41(S)、TM2;61-83(S)、 TM3:108-130(S), TM4:138-160(P), TM5:195-217 (P), TM6; 247-269 (P)] 15 candidate taste receptor T2R9 (AF227135): 101/307 (32%) 配列番号676「TM1:34-56(P)、TM2:75-97(S)、 TM3:114-136 (P), TM4:158-180 (P), TM5:

- 209-231 (P)、TM6; 262-284 (P)、TM7; 286-308 (S)]
  20 taste receptor rT2R6(AF240766); 100/291 (34%)
  配列番号678 [TM1; 34-56 (P)、TM2; 75-97 (S)、
  TM3; 114-136 (P)、TM4; 158-180 (P)、TM5;
  - 2 0 9 2 3 1 (P), TM6; 2 5 8 2 8 0 (P)] candidate taste receptor T2R7(AF227133): 103/310 (33%)
- 25 配列番号680 [TM1;7-29(P)、TM2;94-116(P)、 TM3;131-153(P)、TM4;182-204(P)、TM5;

```
235 - 257 (P), TM6: 267 - 289 (P), TM7: 291
   -307(S)1
   taste receptor rT2R12(AF240768); 214/307 (69%)
   配列番号682 [TM1:8-30 (P)、TM2:46-68 (P)、
  TM3:91-113 (S), TM4:128-150 (P), TM5:
   180 - 202 (P), TM6: 229 - 251 (P)]
   candidate taste receptor T2R13(AF227137): 140/309 (45%)
   配列番号684「TM1:8-30(P)、TM2:45-67(P)、
   TM3:90-112 (P), TM4:129-151 (P), TM5:
10
  178-200 (P), TM6: 227-249 (P)]
   candidate taste receptor T2R13(AF227137): 116/246 (47%)
   配列番号686 [TM1;7-29 (P)、TM2;34-56 (P)、
   TM3:61-83 (P), TM4:116-138 (P), TM5:1
   47-169 (P), TM6: 197-219 (P), TM7: 248-
  269 (P), TM8: 295-317 (S)]
15
   candidate taste receptor T2R13(AF227137): 131/292 (44%)
   配列番号688 [TM1:8-30 (P)、TM2:45-67 (P)、
   TM3:97-119 (P), TM4:126-148 (P), TM5:
   178-200 (P), TM6:230-251 (P), TM7:267
   -289(S)1
20
   candidate taste receptor T2R13(AF227137): 136/309 (44%)
   配列番号690 [TM1:8-30 (P)、TM2:45-67 (P)、
   TM3:97-119 (P), TM4:128-150 (P), TM5:
   180-202 (P), TM6: 229-251 (P)
25
   candidate taste receptor T2R13(AF227137); 115/252 (45%)
```

配列番号692 [TM1;8-30 (P)、TM2;46-68 (S)、

TM3; 99-121 (S), TM4; 128-150 (P), TM5; 184-206 (P), TM6; 229-251 (P)]

candidate taste receptor T2R13(AF227137); 136/306 (44%)

配列番号694 [TM1:8-30 (P)、TM2:45-67 (P)、

5 TM3; 97-119 (S), TM4; 128-150 (P), TM5; 178-200 (P), TM6; 228-250 (P), TM7; 276 -298 (S)]

candidate taste receptor T2R13(AF227137); 131/293 (44%)

## 10 産業上の利用可能性

本発明によると、生体内情報伝達機構の発見や新規薬物標的蛋白質の同定を可能とすることができる新規GPCR遺伝子やGPCR蛋白質をデータベース上で網羅的に検索することができ、得られたGPCR蛋白質を用いることにより、その内在性リガンド等をスクリーニングすることが可能となり、これらGPCRやその内在性リガンドは、これらに作用する薬剤の研究や、当該遺伝子及びその変異体の遺伝治療等への応用など、新たな治療法への応用の可能性が期待される。また味覚受容体及び嗅覚受容体のリガンドとして、新規味物質、苦味阻害物質、新規匂い物質、匂い阻害物質の開発などへの応用が期待される。さらに、新規GPCR遺伝子の解析を通して新しい生体内情報伝達機構の発見や新規薬物趣的蛋白質の同定も期待できる。

## 請求の範囲

1.ヒト由来ゲノム情報から200~1500のアミノ酸残基からなり、 6~8個の膜貫通領域を含むオープンリーディングフレームを抽出し、

5 得られたオープンリーディングフレームの中から既知のG蛋白質共役受容体遺伝子とホモロジーを有する遺伝子を検索することを特徴とするG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法。

2. オープンリーディングフレームを抽出するに際して、DNAの繰返 10 し配列に由来するオープンリーディングフレーム、不確定なアミノ酸が 多いオープンリーディングフレーム、及び同一アミノ酸を20%以上有 するオープンリーディングフレームを排除することを特徴とする請求項 1記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白 質の検索方法。

- 15 3. 既知のG蛋白質共役受容体遺伝子とホモロジーを有する遺伝子が、 G蛋白質共役受容体遺伝子又はG蛋白質共役受容体関連遺伝子であることを特徴とする請求項1又は2記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/ 又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法。
- 4. G蛋白質共役受容体が、内在性リガンドを有することを特徴とする 20 請求項1~3のいずれか記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG 蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法。
- 5. 内在性リガンドを有するG蛋白質共役受容体が、嗅覚受容体及び味 覚受容体以外のG蛋白質共役受容体であることを特徴とする請求項4記 載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の 25 検案方法。
  - 6. 内在性リガンドを有するG蛋白質共役受容体が、嗅覚受容体のG蛋

白質共役受容体であることを特徴とする請求項4記載のG蛋白質共役受 容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法。

- 7. 内在性リガンドを有するG蛋白質共役受容体が、味覚受容体のG蛋白質共役受容体であることを特徴とする請求項4記載のG蛋白質共役受容体責任子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法。
  - 8. 請求項1~7のいずれか記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法により得られることを特徴とするG蛋白質共役受容体遺伝子。
  - 9.以下の(a)又は(b)のG蛋白質共役受容体蛋白質をコードする遺伝子。
- 10 (a) 配列番号2n(n=1から51までのいずれかの整数を示す)に 示されるアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質
- (b) 配列番号2n(n=1から51までのいずれかの整数を示す)に 示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置 換若しくは付加されたアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質 10.配列番号2n-1(n=1から51までのいずれかの整数を示す) に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部また は全部を含むDNAからなるG蛋白質共役受容体蛋白質をコードするD NA。
- 11. 請求項10記載の遺伝子を構成するDNAとストリンジェントな 20 条件下でハイブリダイズし、かつG蛋白質共役受容体蛋白質をコードするDNA。
  - 12.以下の(a)又は(b)のG蛋白質共役受容体蛋白質をコードする遺伝子。
- (a)配列番号2n(n=52から332までのいずれかの整数を示す)25 に示されるアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質
  - (b)配列番号2n(n=52から332までのいずれかの整数を示す)

に示されるアミノ酸配列において1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置 換若しくは付加されたアミノ酸配列からなるG蛋白質共得受容体蛋白質。

- 13. 配列番号 2n-1 (n=5 2 から 3 3 2 までのいずれかの整数を示す)に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一
- 5 部または全部を含むDNAからなるG蛋白質共役受容体蛋白質をコードするDNA。
  - 14. 請求項13記載の遺伝子を構成するDNAとストリンジェントな 条件下でハイブリダイズし、かつG蛋白質共役受容体蛋白質をコードす るDNA。
- 10 15. 以下の(a) 又は(b) のG蛋白質共役受容体蛋白質をコードする遺伝子。
  - (a) 配列番号2n(n=333から347までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質。
- (b) 配列番号2n(n=333から347までのいずれかの整数を示 15 す)に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠 失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体 蛋白質。
  - 16. 配列番号2n-1(n=333から347までのいずれかの整数を示す)に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部または全部を含むDNAからなるG蛋白質共役受容体蛋白質をコードするDNA。

20

- 17. 請求項16記載の遺伝子を構成するDNAとストリンジェントな 条件下でハイブリダイズし、かつG蛋白質共役受容体蛋白質をコードす るDNA。
- 25 18. 請求項1~7のいずれか記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/ 又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法により得られることを特徴と

するG蛋白質共役受容体蛋白質。

19. 配列番号2n(n=1から51までのいずれかの整数を示す)に 示されるアミノ酸配列からなるG蛋白質共物受容体蛋白質。

20. 配列番号 2n(n=1から 51までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなる G 蛋白質共役受容体蛋白質。 21. 配列番号 2n(n=52から 332までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列からなる G 蛋白質共役受容体蛋白質。

22. 配列番号2n(n=52から332までのいずれかの整数を示す)

10 に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、 置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白 質。

- 23. 配列番号2n(n=333から347までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質。
- 15 24.配列番号2n(n=333から347までのいずれかの整数を示す)に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質。
- 25. 請求項1~7のいずれか記載のG蛋白質共役受容体遺伝子及び/ 20 又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法により得られるG蛋白質共役 受容体蛋白質の部分ペプチド。
  - 26. G蛋白質共役受容体蛋白質が、請求項19~24のいずれか記載 のG蛋白質共役受容体蛋白質であることを特徴とする請求項25記載の 部分ペプチド。
- 25 27. 請求項18記載のG蛋白質共役受容体蛋白質又は請求項25記載のG蛋白質共役受容体蛋白質の部分ペプチドと、マーカー蛋白質及び/

又はペプチドタグとを結合させた融合蛋白質又は融合ペプチド。

28. G蛋白質共役受容体蛋白質が、請求項19~24のいずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質であることを特徴とする請求項27記載の融合蛋白質。

- 5 29. 請求項18記載のG蛋白質共役受容体蛋白質に特異的に結合する 抗体。
  - 30. G蛋白質共役受容体蛋白質が、請求項19~24のいずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質であることを特徴とする請求項29記載の抗体。
- 10 31. 請求項18記載のG蛋白質共役受容体蛋白質を発現することができる発現系を含んでなる宿主細胞。
  - 32. G蛋白質共役受容体蛋白質が、請求項19~24のいずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質であることを特徴とする請求項31記載の宿主細胞。
- 15 33.請求項18記載のG蛋白質共役受容体蛋白質をコードする遺伝子 機能が染色体上で欠損し又は前記蛋白質が過剰発現することを特徴とす る非ヒト動物。
  - 34. G蛋白質共役受容体蛋白質が、請求項19~24のいずれか記載 のG蛋白質共役受容体蛋白質であることを特徴とする請求項33記載の 非ヒト動物。
  - 35. 非ヒト動物がマウスであることを特徴とする欝求項33又は34 記載の非ヒト動物。

20

25

36. 請求項18~24のいずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質、 請求項25若しくは26記載の部分ペプチド、又は前記蛋白質若しくは 部分ペプチドを発現している細胞の膜と、被検物質とを用いることを特 機とするG蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質

共役受容体の発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法。

37. 請求項18~24のいずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質、 請求項25若しくは26記載の部分ペプチド、又は前記蛋白質者しくは 部分ペプチドを発現している細胞の膜と、G蛋白質又はG蛋白質の部分 ペプチドと、被検物質とを用いることを特徴とするG蛋白質共役受容体 の機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体の発現促進若しく は抑制物質のスクリーニング方法。

38. 請求項18~24のいずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質又 は請求項25若しくは26記載の部分ペプチドを発現している細胞と、

10 被検物質とを用いることを特徴とするG蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体の発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法。

39. 請求項18~24のいずれか記載のG蛋白質共役受容体蛋白質又 は請求項25若しくは26記載の部分ペプチドを発現している細胞が、

15 請求項31又は32記載の宿主細胞であることを特徴とする請求項36 ~38のいずれか記載のG蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体の発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法。

40. 請求項33~35のいずれか記載の非ヒト動物と、被検物質とを 20 用いることを特徴とするG蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物 質又はG蛋白質共役受容体の発現促進若しくは抑制物質のスクリーニン グ方法。

25

41. 請求項36~40のいずれか記載のG蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体の発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法により得られることを特徴とするG蛋白質共役受容体の発現促進

若しくは抑制物質。

5

10

20

42. G蛋白質共役受容体の機能促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共 役受容体の発現促進若しくは抑制物質が、G蛋白質共役受容体のリガン ドであることを特徴とする請求項41記載のG蛋白質共役受容体の機能 促進若しくは抑制物質又はG蛋白質共役受容体の発現促進若しくは抑制 物質。

- 43. G蛋白質共役受容体の機能促進又は発現増強を必要としている患者を治療するのに用いられる医薬組成物であって、有効成分として請求項18~24のいずれか記載の蛋白質、請求項25若しくは26記載の部分ペプチド、又は請求項41若しくは42記載のG蛋白質共役受容体の機能又は発現を促進する物質を含んでなる医薬組成物。
- 44. G蛋白質共役受容体の機能又は発現の抑制を必要としている患者を治療するのに用いられる医薬組成物であって、有効成分として請求項18~24のいずれか記載の蛋白質、請求項25若しくは26記載の部15分ペプチド、又は請求項41若しくは42記載のG蛋白質共役受容体の機能又は発現を抑制する物質を含んでなる医薬組成物。
  - 45. 検体中のG蛋白質共役受容体蛋白質をコードするDNA配列を、 請求項18~24のいずれか記載の蛋白質をコードするDNA配列と比 較することを特徴とするG蛋白質共役受容体の機能又は発現に関連する 疾病の診断方法。
    - 46. 請求項18~24のいずれか記載の蛋白質をコードするDNA又はRNAのアンチセンス鎖の全部又は一部からなるG蛋白質共役受容体の機能又は発現に関連する疾病の診断用プローブ。
- 47. 請求項46記載の診断用プローブ及び/又は請求項29又は30 記載の抗体を含有することを特徴とするG蛋白質共役受容体の機能又は 発現に関連する疾病の診断薬。

## (19) 世界知的所有権機関 国際事務局



# 

(43) 国際公開日 2002年2月28日(28.02.2002)

PCT

日本語

# (10) 国際公開番号 WO 02/16548 A3

C12N 15/12, C07K 14/705, 19/00, (51) 国際特許分類7: 16/28, C12N 1/21, 1/19, 5/10, A01K 67/027, G01N 33/50, 33/53, 33/566, 33/68, C12O 1/02, 1/68, A61K 38/17

(21) 国際出願署号: PCT/IR01/01446

2001年7月30日(30.07.2001) (22) 国際出願日:

(25) 国際出願の言語:

日本類 (26) 国際公開の言語:

(30) 優先権データ: 特額2000-237818 2000年8月4日(04.08.2000) JP 特順2001-34434 2001年2月13日 (13.02.2001) JP

(71) 出願人/米国を除く全ての指定国について): 科学技術 振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本 町四丁目1番8号 Saitama (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 芳賀遠也(HAGA, Tatsuva) [JP/JP]: 〒249-0004 神奈川県逗子市沼間二丁 目3番1号411号室 Kanagawa (JP). 武田茂樹 (TAKEDA, Shigcki) [JP/JP]; 〒234-0055 神奈川県横浜市港南区 日野南七丁目15番3号 Kanagawa (JP). 美宅成樹 (MI-TAKU, Shigeki) [JP/JP]; 〒185-0021 東京都国分寺市南 町三丁目21番1号1108号室 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 廣田雅紀(HIROTA, Masanori); 〒107-0052 東京都港区赤坂二丁目8番11号 第11赤坂葵ビル502 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (CH, DE, ES, FR, GB, 1T, SE).

添付公開書類: 国際調査報告書

電子形式により別個に公開された明細書の配列表部 分、請求に基づき国際事務局から入手可能

(88) 国際調査報告書の公開日: 2002年6月27日

2 文字コード及び他の略語については、 定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR

(54) 発明の名称: 新規G蛋白質共役受容体

(57) Abstract: It is intended to provide a novel G protein-coupled receptor (GPCR) gene which makes it possible to find a signal transduction mechanism in vivo or to identify a novel drug-target protein and a method of totally searching for a GPCR protein on data base. Open reading frames (ORFs) consisting of from 250 to 1000 amino acid residues are extracted from human-origin genome data and ORFs originating in DNA repeated sequences, ORFs containing many indefinite amino acids and ORFs having a single amino acid at a ratio of 20% or more are excluded therefrom. Then ORFs containing 6 to 8 transmembrane domains are extracted by using SOSUI. Among the ORFs thus obtained, a gene homologous with a known GPCR gene (preferably a gene showing the highest homology with a GPCR gene or a GPCR-associated gene in homology searching) is searched for.

### (57) 要約:

生体内情報伝達機構の発見や新規薬物標的蛋白質の同定を可能とすることができる新規G蛋白質共役受容体(GPCR)遺伝子やGPCR蛋白質をデータベース上で網羅的に検索する方法を提供するものである。ヒト由来ゲノム情報から250~1000のアミノ酸残基からなるオープンリーディングフレーム(ORF)を抽出し、DNAの繰返し配列に由来するORF、不確定なアミノ酸が多いORF、及び同一アミノ酸を20%以上有するORFを排除し、6~8個の膜質通領域を含むORFをSOSUIを用いて抽出し、得られたORFの中から即知のGPCR遺伝子とホモロジーを有する遺伝子、好ましくはホモロジー検案における最もホモロジーの高い遺伝子がGPCR遺伝子又はGPCR関連遺伝子である遺伝子を検索する。

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB01/01446

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl C12N 15/12, C07K 14/705, C07K 19/00, C07K 16/28, C12N 1/21, C12N 1/19, C12N 5/10, A01K 67/027, G01N 33/50, G01N 33/53, G01N 33/566. G01N 33/68, C12Q 1/02, C12Q 1/68, A61K38/17

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

#### B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation scarched (classification system followed by classification symbols) C12N 15/12, C07K 14/705, C07K 19/00, C07K 16/28, C12N 1/21, C12N 1/19, Int.Cl C12N 5/10, A01K 67/027, G01N 33/50, G01N 33/53, G01N 33/566, G01N 33/68, C120 1/02, C120 1/68, A61K38/17

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI (DIALOG) , BIOSIS (DIALOG) , CA (STN) , MEDLINE (STN) , JICST FILE (JOIS)

#### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. Category\* WO 00/05264 Al (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 1-8.18.25.27. 03 February, 2000 (03.02.2000), 29.31.33. & JP 2000-175690 A & EP 1103563 A1 35-40,43-44, £ All 9947986 A 46-47 WO 00/08053 Al (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 1-8,18,25,27, Y 17 February, 2000 (17.02.2000), 29,31,33, 35-40.43-44. & JP 2000-050875 A & EP 1103562 A1 46-47 & AU 9950651 A MITAKU, S. et al., "Proportion of membrane proteins in 1-8,18,25,27, proteomes of 15 single-cell organisms analyzed by the 29.31.33. SOSUI prediction system", Biophys. Chem. 1999, Vol.82, 35-40,43-44, Nos.2-3, pages 165-171 46-47 v MITAKU, S., "Homology no nai Amino-san Hairetsu 1-8,18,25,27, kara no Tanpakushitsu Kozo Kino Joho no 29,31,33, Chuushutsu", Genome Science; Hito Genome Kaiseki ni 35-40,43-44, motozuku Bioscience no Shin-Tenkai, 1999. 46-47 pages 367-370 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex. later document published after the international filing date or Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive sten when the document is taken alone "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be cited to establish the publication date of another citation or other considered to involve an inventive step when the document is special reason (as specified) combined with one or more other such documents, such "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 05 February, 2002 (05.02.02) 25 January, 2002 (25.01.02) Authorized officer Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Telephone No. Facsimile No

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
Y	SUWA Makiko et al., "Amino-san Hairetsu Joho kara no Receptor Tanpakushitsu no Kozo Yosoku to Drug Design ni okeru Igi", Fine Chemical, 1998, Vol.27, No.19, pages 7-17	1-8,18,25,27, 29,31,33, 35-40,43-44, 46-47			
Y	ZHAO, H. et al., "Vertebrate odorant receptors", Cell. Mol. Life Sci. 1999, Vol.56, Nos.7-8, pages 647-659	1-8,18,25,27, 29,31,33, 35-40,43-44, 46-47			
Y	MOMBAERTS, P. Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. Science 1999, Vol.286, No.5440, pages 707-711	1-8,18,25,27, 29,31,33, 35-40,43-44, 46-47			
P,X	TAKEDA, S. et al., " Systematic seach for G-protein-coupled receptor genes from human genome database", Jpn. J. Pharmacol. 2001 March, Vol.85, No.Suppl.1, page 1679	1-8,18,25,27, 29,31,33, 35-40,43-44, 46-47			

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB01/01446

Box I	0	bservations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This i	nten	national search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
ı. D	2	Claims Nos.: 45
·- 12	_	bccause they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
		Claim 45 pertains to diagnostic methods to be practiced on the human body.
		•
	_	
2.	×	Claims Nos.: 41-42 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
		Although the substances as set forth in claims 41 and 42 involve any
		estances obtained by a screening method as set forth in any of claims 36
	sur	40, no particular substance is stated in the description. Thus, these
	cla	aims are not sufficiently supported by the description.
3.		Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box		
This		ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
	Se	ee extra sheet.
1		
1		
1.		As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable
		claims.
2.	$\Box$	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
2.		of any additional fee.
1	_	the second secon
3.		As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
		Only mose claims for which see note parts, specially
4.	$\boxtimes$	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
	4	Claims 1 to 8, 18, 25, 27, 29, 31, 33, 35 to 40, 43, 44, 46 and
	**	,
1		rk on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
1 "	, ual	No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT/IB01/01446

## Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

Although the invention as set forth in claim 1 relates to a method of receptoring for a G protein-coupled receptor gene and/or a G protein-coupled receptor protein from human-origin genome data, G protein-coupled receptor genes obtained by the searching method as set forth in claim 1 involve those which are not novel. Such being the case, the invention as set forth in claim 1 relating to a method of searching for a G protein-coupled receptor gene and/or a G protein-coupled receptor protein and the invention as set forth in claim 9 relating to genes encoding G protein-coupled receptor proteins etc. comprising the amino acid sequences represented by the even numbers among SEQ ID NOS:2 to 102 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

Although the inventions as set forth in claims 9 to 17, 19 to 24, 26, 28, 30, 32 and 34 relates to genes encoding Gprotein-coupled receptor proteins etc. comprising the amino acid sequences represented by the even numbers among SEO ID NOS: 2 to 694, it cannot be said that the genes encoding the G protein-coupled receptor proteins comprising the amino acid sequences represented by the even numbers among SEO ID NOS: 2 to 694 have a common structure. Moreover, it cannot be said that genes encoding the G protein-coupled receptor proteins are novel. Accordingly, the inventions as set forth in claims 9 to 17, 19 to 24, 26, 28, 30, 32 and 34 are divided into 347 groups of inventions of genes respectively encoding the G protein-coupled receptor proteins comprising the amino acid sequences represented by the even numbers among SEO ID NOS: 2 to 694 and these groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

Such being the case, the inventions as set forth in claims 1 to 40, 43, 44, 46 and 47 are divided into 348 groups of inventions and these groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

	国際調査報告	国際出願番号 PCT/1B01	/01446			
A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))						
1nt. C1'	C12N 15/12, C07K 14/705, C07K 19/00, C07K 16/ G01N 33/50, G01N 33/53, G01N 33/566, G01N 33/	/28, C12N 1/21, C12N 1/19, C12N 5/10, A0 /68, C12Q 1/02, C12Q 1/68, A61K38/17	IK 67/027,			
B. 調査を行った分野						
	<b>最小限資料(国際特許分類(IPC))</b>					
1nt. Cl <sup>7</sup>	1nt. Cl' C12N 15/12, C07K 14/705, C07K 19/00, C07K 16/28, C12N 1/21, C12N 1/19, C12N 5/10, A01K 67/027, G01N 33/50, G01N 33/53, G01N 33/566, G01N 33/58, C12Q 1/02, C12Q 1/68, A61K38/17					
最小限資料以	外の資料で調査を行った分野に含まれるもの					
国際調査で使	用した電子データベース (データベースの名称、	調査に使用した用語)				
WP1 (DI	ALOG), BIOSIS (DIALOG), CA (STN), MEDLINE (STN), JI	ICST774W(JOIS)	- 11			
C. 関連す 引用文献の	ると認められる文献		関連する			
カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連すると	きは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号			
Y	WO 00/05264 A1 (武田薬品工業株式会 & JP 2000-175690 A & EP 1103563 A		1-8, 18, 25, 27, 29 , 31, 33, 35-40, 43 -44, 46-47			
Y	WO 00/08053 A1 (武田薬品工業株式会 & JP 2000-050875 A & EP 1103562 A		1-8, 18, 25, 27, 29 , 31, 33, 35-40, 43 -44, 46-47			
□ c#ae	キャナナ神林別後さわている		紅た紫曜			
# 引用文献のカテゴリー の日の記		の日の後に公表された文献 「丁」国際出願日ソは豪先日後に公表 出願と矛盾するものではなく、の理解のために引用するもの 、「対特に関連のある文献であって、 の新規性又は進歩性がないと考 、「対特に関連のある文献であって、 上の文献との、当業者にとって 上って連歩性がないと考えられ 「虚」同一パテントファミリー文献	された文献であって 発明の原理又は理論 当該文献のみで発明 えられるものの1以 当該文献と他の1以 自明である組合せに るもの			
国際調査を完了した日 25.01.02		国際調査報告の発送日 05	.02.02			
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915		特許庁審査官(権限のある職員) 高場 栄二	4B 9281			

日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915

C (続き).	関連すると認められる文献	
引用文献の		関連する
カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	MITAKU, S. et al. Proportion of membrane proteins in proteomes of 15 single-cell organisms analyzed by the SOSUI prediction system. Biophys. Chem. 1999, Vol. 82, No. 2-3, p. 165-171	1-8, 18, 25, 27, 29 , 31, 33, 35-40, 43 -44, 46-47
Y	美宅 成樹, ホモロジーのないアミノ酸配列からのタンパク質構造・機能情報の抽出, ゲノムサイエンス: ヒトゲノム解析に基づくバイオサイエンスの新展開, 1999, p. 367-370	1-8, 18, 25, 27, 29 , 31, 33, 35-40, 43 -44, 46-47
Y	諏訪 牧子 他,アミノ酸配列情報からのレセプタータンパク質の構造予測とドラッグデザインにおける意義,ファインケミカル,1998, Vol. 27, No. 19, p. 7-17	1-8, 18, 25, 27, 29 , 31, 33, 35-40, 43 -44, 46-47
Y	ZHAO, H. et al. Vertebrate odorant receptors. Cell. Mol. Life Sci. 1999, Vol. 56, No. 7-8, p. 647-659	1-8, 18, 25, 27, 29 , 31, 33, 35-40, 43 -44, 46-47
Y	MOMBAERTS, P. Seven-transmembrane proteins as odorant and che mosensory receptors. Science 1999, Vol. 286, No. 5440, p. 707-711	1-8, 18, 25, 27, 29 , 31, 33, 35-40, 43 -44, 46-47
P,X	TAKEDA, S. et al. Systematic seach for G-protein-coupled receptor genes from human genome database.  Jpn. J. Pharmacol. 2001 Mar., Vol. 85, No. Suppl. 1, p. 167P	1-6, 18, 25, 27, 29 , 31, 33, 35-40, 43 -44, 46-47

第1機	: 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)		
PCT1	7条(2)(a)の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。		
	請求の範囲 45 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。 つまり、		
	請求の範囲45は、人の身体の診断方法に関するものである。		
2. 🗵	請求の範囲 41-42 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際組屬の部分に係るものである。つまり、 請求の範囲41-42と記載の物質は、請求の範囲36-40のいずれか記載のスクリ ーニング方法により得られるあらゆる物質を含むものであるが、明細書には、上記物質 として具体的なものが記載されておらず、明細書による十分な裏付けを欠いている。		
3.	請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に 従って記載されていない。		
第Ⅱ欄	発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)		
次に対	次に述べるようにこの国際出版に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。		
別	l紙参照		
1. 🗌	出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求 の範囲について作成した。		
2. 🗌	追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追 加調査手数料の納付を求めなかった。		
3. 🗌	出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。		
4. 🗵	出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。		
	請求の範囲1-8, 18, 25, 27, 29, 31, 33, 35-40, 43-44, 46-47		
	起手数料の異議の中立てに関する注意 」 追加選客手架材の射付と共に出願人から異議申立てがあった。 」 追加調査手数料の射付と共に出願人から異議申立てがなかった。		

#### 国際調査報告

### 別紙

請求の範囲1に記載された発明は、ヒト由来ゲノム情報からG蛋白質共役受容体遺伝子及び / 又はG蛋白質共役受容体蛋白質を検索する方法であるが、請求の範囲1記載の検索方法によ )得られるC蛋白質共役受容体遺伝子には、新規でないものも含まれるので、請求の範囲1に 記載のされたG蛋白質共役受容体遺伝子及び/又はG蛋白質共役受容体蛋白質の検索方法に係 る発明と、請求の範囲のに記載された配列番号2~102の偶数番号の配列番号に示されるア ミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質等をコードする遺伝子に係る発明とは、単一の 一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

また、請求の範囲9-17、19-24、26、28、30、32、34に配載された発明は、配列番号2~694の偶数番号の配列番号に示されるアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受 受容体蛋白管をコードする遺伝子等に係る発明であるが、配列番号2~694の偶数番号の配列番号に示されるアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質をコードする遺伝子は、共通な構造を有するとはいえず、また、G蛋白質共役受容体蛋白質をコードする遺伝子は新規であるとはいえないので、請求の範囲9-17、19-24、26、28、30、32、34に記載された発明は、配列番号2~694の偶数番号の配列番号のいずれかに示されるアミノ酸配列からなるG蛋白質共役受容体蛋白質をコードする遺伝子の347の発明群に区分され、当該発明群が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

したがって、請求の範囲1-40、43-44、46-47に記載された発明は、348の 発明群に区分され、当該発明群が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の 発明であるとは認められない。